
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS





ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

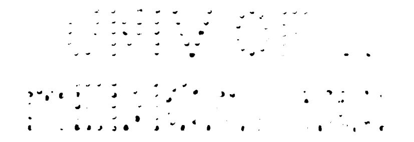
THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

FÜNFZEHNTER BAND.
MIT 5 TAFELN, 18 ABBILDUNGEN UND 42 CURVEN IM TEXT.



BERLIN 1914.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.





I.

Aus der physiologisch-chemischen Abteilung des städtischen Krankenhauses im Friedrichshain in Berlin.

Ueber die Beziehungen der physiologischen Wirkungen von Hypophysenextrakt, Adrenin, sowie Mutterkornpräparaten und Imidazolyl-Aethylamin.

Von

Dr. **Petre Niculescu,**
Arzt am Krankenhaus Coltzea in Bukarest.

Mit einem Nachtrag von Prof. H. Boruttau.

(Mit 7 Kurven im Text.)

In letzter Zeit ist das Extrakt des Infundibularteils der Hypophyse für therapeutische Zwecke immer mehr in Aufnahme gekommen. Es wird zur Anregung oder Verstärkung der Wehentätigkeit in der geburtshilflichen Praxis angewendet, andererseits hat man es zur Besserung des Blutkreislaufs in Collapszuständen empfohlen, indem angegeben wird, dass es eine langsamer eintretende, aber länger dauernde Contraction der peripherischen Blutgefässe bewirkt als das Adrenalin. Es sind auch schon mehrfach Mischungen von Hypophysenextrakt mit Nebennierenpräparaten im Handel angeboten, ohne dass indessen bis jetzt auf das eigentümliche Verhältnis der Wirkungen beider Präparate auf den Kreislauf dabei bezug genommen worden wäre.

Hinsichtlich seiner Uteruswirkung steht das Infundibularextrakt in Konkurrenz mit den Mutterkornpräparaten. Als wirksame Bestandteile des Mutterkorns sind bisher isoliert worden das Paraoxyphenyl-Aethylamin, das Imidazolyl-Aethylamin, das Isoamylamin, das Phenyl-Aethylamin und das Agmatin. Die beiden erstgenannten sind unter den Bezeichnungen Systogen, Tyramin und Uteramin resp. Histamin, auch Imido-Roche, untersucht, beziehentlich in den Handel gebracht worden. Sie haben starke contractionsanregende Wirkung auf den Uterus, ebenso wie dies für das Adrenalin gilt, bei intravenöser Injektion und Beobachtung am Uterus in situ, und unter gewissen Bedingungen auch am isolierten Uterus; die Anwendung des Adrenalins in der Geburtshilfe ist ja darum schon vor längerer Zeit von Neu[1]) empfohlen worden. Wieweit an der Wirkung des Mutterkorns ausser den gedachten Aminen noch andere Körper beteiligt sind, ist noch nicht klargestellt, ebensowenig der Grad der Beteiligung der einzelnen Amine; die hierüber gemachten Angaben Burmanns[2]) sind neuestens von Guggenheim[3]) energisch bestritten worden.

1) Gynäkologische Rundschau. 1907. S. 507.
2) Schweizer Wochenschr. f. Ch. u. Pharm. 1912. S. 85.
3) Therapeutische Monatsh. Nov. 1912.

Für das Verständnis der Wirkungsweise des Mutterkorns und der „proteinogenen Amine" (Guggenheim), wie auch des Hypophysenextraktes, für die Erforschung ihrer Angriffspunkte und die Beurteilung etwaigen Nutzens oder Schadens der Kombination von zweien oder mehreren derselben wird es von Bedeutung sein, die Erscheinungen bei nacheinander oder gleichzeitig erfolgender Applikation im Tierversuch resp. am isolierten Organ zu untersuchen. Solches ist in letzter Zeit in der Tat schon in Angriff genommen worden.

Kepinoff[1]) hat im Heidelberger pharmakologischen Institut den Synergismus von Hypophysenextrakt und Adrenalin untersucht. Er fand am Trendelenburg-Läwenschen Froschgefässpräparat, dass während dauernden Einlaufs von Hypophysenextrakt 1 : 1000 bis 1 : 2000, auf einmalige Einführung eines $^1/_2$ ccm Adrenalinlösung 1 : 20000 eine stärkere Gefässcontraction erfolgte als während dauernden Einlaufs von Ringerlösung. Umgekehrt setzte während dauernden Adrenalineinlaufs 1:40000000 $^1/_2$ ccm Hypophysenextrakt 1:1 die Tropfenzahl stärker herab als während dauernden Ringereinlaufs. Während Ringereinlaufs unwirksame Adrenalinmengen wurden während Hypophysenextrakteinlaufs wirksam, nicht aber umgekehrt unwirksame Hypophysenextraktmengen während dauernden Adrenalineinlaufs.

Aehnliches konnte Kepinoff bis zu einem gewissen Grade auch hinsichtlich der pupillenerweiternden Wirkung konstatieren: nach vorheriger intravenöser Injektion von Hypophysenextrakt erzeugten vorher unwirksame Adrenalinmengen beim Auge des Kaninchens Mydriasis, während die sensibilisierende Wirkung bei der Ehrmann-Meltzerschen Reaktion des enukleierten Froschbulbus zweifelhaft blieb.

Im Blutdruckversuch beim Kaninchen endlich fand Kepinoff, dass nach vorhergegangener intravenöser Injektion von Hypophysenextrakt, ebenso während dauernden Einlaufs verdünnter Lösung desselben die blutdrucksteigernde Wirkung intravenös injizierten Adrenalins stärker und von längerer Dauer war als vorher. Diese Wirkung war besonders deutlich nach Durchschneidung beider Nn. vagi: bei erhaltenen Vagis wurde die Pulsverlangsamung, die das Adrenalin erzeugt, sehr verstärkt und trat vor der Blutdrucksteigerung in den Vordergrund.

Ich habe mehrfach Gelegenheit gehabt, sonst minimal oder schwach wirkende Mengen von Adrenalin[2]) vor einer eben deutlich oder maximal wirksamen Injektion von Infundibularextrakt[3]) und unmittelbar nach derselben oder später zu injizieren, und habe stets die „sensibilisierende" Wirkung im Sinne von Kepinoff bestätigen können. Hierüber möchte ich folgendes etwas genauer ausführen:

Nachdem früher schon Cyon, Howell, v. Frankl-Hochwart und

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1912. Bd. 67. S. 247.

2) Benutzt wurden die Präparate: Suprareninum synth. (Höchst), Adrenalin (Parke & Davis), Hypernephrin (Athenstädt & Redeker) und Renoform (Freund & Redlich) ohne jeden Unterschied in Wirkung und Dosierung.

3) Benutzt wurden Pituitrin (Parke & Davis), Pituglandol (Roche), Hypophysin (Höchst) und Coluitrin (Freund & Redlich) ohne jeden Unterschied der Wirkung.

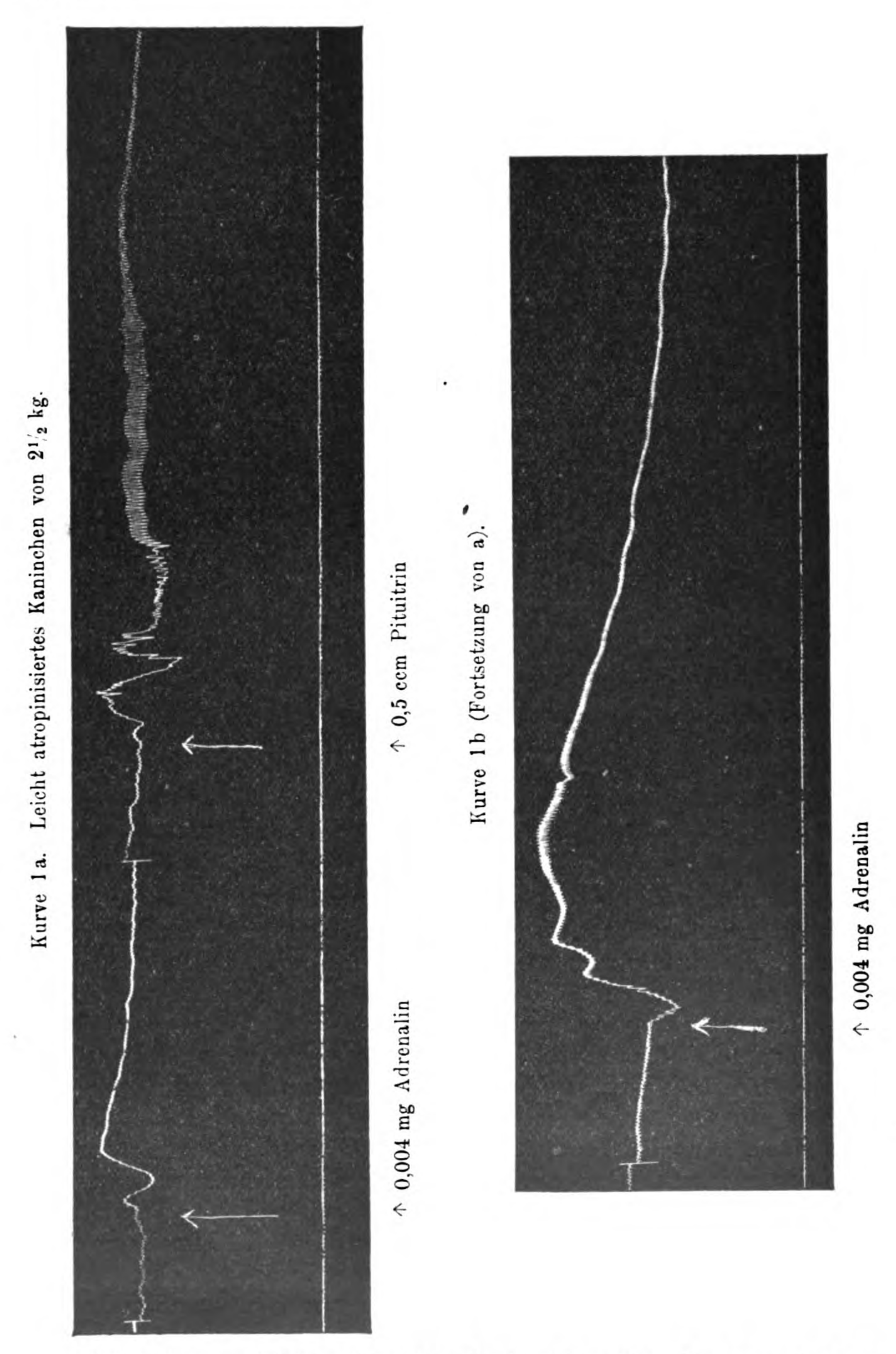
A. Fröhlich Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung als Folge der intravenösen Injektion von Hypophysenextrakt beobachtet hatten, hat in neuerer Zeit Paukow[1]) in einer im Freiburger pharmakologischen Institut angestellten Untersuchung die Einzelheiten der Wirkung intravenöser Injektionen von Pituitrin auf den Kreislauf und die Atembewegungen beim Kaninchen genauer festgestellt. Meine Erfahrungen decken sich durchaus mit den seinigen. Auch ich fand die initiale Blutdrucksteigerung mit darauffolgendem Abfall, bedingt durch die schnell einsetzende Pulsverlangsamung bis zum vorübergehenden Aussetzen der Herztätigkeit, den darauffolgenden Wiederanstieg des Blutdruckes, der, besonders dann, wenn er vor der Injektion niedrig war, diesen ursprünglichen Wert längere Zeit übersteigen und so ein der Adrenalinkurve ähnelndes, aber viel gedehnteres Bild zeigen kann. Während der Blutdrucksteigerung dauert Verlangsamung der Herztätigkeit bis auf die Hälfte und mehr stets an, ja solche kann durch Stunden und selbst am Tage und mehreren Tagen nach der Injektion einer grösseren Dosis noch merklich sein, wie ich in Uebereinstimmung mit Cyon gelegentlich beobachtet habe. Ich stimme mit den neueren Angaben von Guggenheim[2]) dahin überein, dass individuelle Differenzen in der Wirkung bei Kaninchen vorkommen, sowohl in bezug auf den Abfall und das Wiederansteigen des Blutdrucks, wie auf die Pulsverlangsamung, und endlich auf den Grad des Ausgesprochenseins der zweimaligen Hemmung der Atmung, die ich ebenso wie Paukow beobachtet habe. Bei der Katze, noch mehr beim Hund, sind die Erscheinungen, nach Injektion von entsprechenden Dosen auf die Einheit des Körpergewichts bezogen, lange nicht so ausgesprochen wie beim Kaninchen.

Darum ist auch die Verstärkung der Adrenalinwirkung bei letzterem Tier am besten und regelmässigsten zu beobachten. Injiziert man hier intravenös eine Adrenalindosis, etwa $^1/_{250}$ bis $^1/_{1000}$ mg, welche nur einen deutlichen, aber nicht hohen und kurzdauernden Blutdruckanstieg bewirkt; injiziert man zu beliebiger Zeit nach dieser Probe eine Dosis Infundibularextrakt, welche eine vollausgesprochene typische Blutdruckwirkung erzeugt, und nach Vorübergehen des Maximums der durch diese erzeugten Drucksteigerung aufs neue die gleiche Dosis Adrenalin wie vorher, so ist die dadurch bewirkte Blutdrucksteigerung sehr verstärkt, sie entspricht etwa der doppelten bis fünffachen Dosis unter normalen Bedingungen. Mit zunehmendem Zeitabstande von dem Momente der Hypophysenextraktinjektion nimmt der Grad der Steigerung der Adrenalinwirkung ab; sie kann aber noch nach langer Zeit merklich bleiben, und zwar dann, wenn Pulsverlangsamung als Nachwirkung der erstgenannten Injektion andauert. Dass nach einer wirksamen Infundibularextraktdosis weitere Injektionen desselben viel schwächer, schliesslich gar nicht mehr wirksam erscheinen, habe ich immer bestätigen können. Dementsprechend nimmt auch die Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch zweite und spätere Dosen Infundibularextrakt rascher ab, als nach der ersten

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1912. Bd. 147. S. 89.
2) Med. Klinik. 1913. No. 19.



Dosis. Diese Ergebnisse werden durch die Kurven 1 und 2 ohne weiteres illustriert.



Kurve 1a. Leicht atropinisiertes Kaninchen von $2^1/_2$ kg.

Kurve 1b (Fortsetzung von a).

Injiziert man gleichzeitig eine Dosis Adrenalin, die nur eine geringe und kurzdauernde Blutdrucksteigerung hervorrufen würde, und eine

Dosis Infundibularextrakt, die nicht maximal wirksam zu sein braucht, so erhält man eine Blutdrucksteigerung, die schnell und steil auftritt,

Kurve 2a. Kaninchen von 2 kg.

↑ 1 ccm Pituitrin (zweite Dosis!) ↑ 0,001 mg Adrenalin

Kurve 2b (Fortsetzung von a).

↑ 0,001 mg Adrenalin

und sehr allmählich abfallend, ausserordentlich lange dauern kann (Kurve 3). Bemerkenswert sind dabei folgende Punkte: Die bei alleiniger Injektion

von Infundibularextrakt auftretende Blutdrucksenkung mit Aussetzen der Herztätigkeit fällt weg oder wird bei erhaltenen Vagis ersetzt durch eine vorübergehende Pulsverlangsamung mit ausgesprochenen „Vaguspulsen" ohne Erniedrigung des maximalen Drucks. Die dem Infundibularextrakt eigentümliche dauernde Pulsverlangsamung dagegen ist auch bei durchschnittenen Vagis meist recht deutlich ausgesprochen. Wie schon erwähnt, dauert die Blutdrucksteigerung nach der gleichzeitigen Injektion von Adrenalin und Infundibularextrakt lange an; es wird die Dauer der Wirkung auch grösserer Adrenalindosen, deren Wirkungsintensität, gemessen am Maximum der Drucksteigerung, maximal ist, bedeutend verlängert. Bekanntlich fällt der Blutdruck nach grösseren Adrenalindosen von der Höhe bis unter die Norm, zu der er dann allmählich wieder ansteigt; diese sekundäre Erschlaffung der Gefässwände, die wohl als eine Ermüdung der glatten Muskulatur gedeutet werden muss, kann bei der praktischen Anwendung des Adrenalins in der Therapie unangenehme Folgen haben, indem sie z. B. bei seiner Verwendung zur Anämisierung (gleichzeitig mit der Lokalanästhesie durch Cocain oder Novocain) in der kleinen Chirurgie, Laryngo-rhinologie und Zahnheilkunde unangenehme Nachblutungen veranlassen kann. Anwendung einer Mischung von Nebennieren- und Hypophysenpräparaten in geeignetem Verhältnis dürfte nach vorstehenden Beobachtungen geeignet sein, diesen Uebelstand zu beseitigen oder zu vermindern. Wie gesagt, sind solche Mischungen schon im Handel, indessen ohne dass bisher dieser Vorzug erwähnt worden wäre.

Die Wirkung des Mutterkornextraktes auf den Kreislauf des Kaninchens habe ich an dem von Hoffmann-La Roche in Basel in den Handel gebrachten Präparat „Secacornin-Roche" geprüft; es ergab sich eine nicht besonders starke und anhaltende Blutdrucksteigerung, die vielleicht auf den Gehalt an Paraoxyphenyl-Aethylamin zurückzuführen ist. Unmittelbar vorher und nachher erfolgte Prüfung der Wirkungen kleiner Adrenalindosen ergab keine „sensibilisierende" Beeinflussung. Auch unterscheidet sich die Blutdruckwirkung des Secacornins nach meinen Erfahrungen dadurch von derjenigen des Infundibularextraktes, dass sie bei Wiederholung der Injektionen immer wieder auftritt; dasselbe habe ich auch für das Imidazolyl-Aethylamin gefunden, dessen Blutdruckwirkung beim Kaninchen mit derjenigen von Infundibularextrakt insofern eine gewisse Aehnlichkeit zeigt, als erst primäre Drucksteigerung, dann Abfall, endlich wieder Ansteigen eintritt, ohne wesentliche Pulsverlangsamung und Aussetzen der Herztätigkeit. Beim Hund und der Katze sah ich auf intravenöse Injektion von Imidazolyl-Aethylamin (Imido-Roche) nur Abfall des Blutdrucks; schon das abweichende Verhalten des Kaninchens zeigt, dass die Identifizierung des Imidazolyl-Aethylamins mit dem „Vasodilatin" von Popielski und dem „Anaphylaxiegift" nicht richtig sein kann, wie übrigens mehrfach von anderen Autoren hervorgehoben worden ist.

Injektion von Adrenalin bewirkt, dass bei darauffolgender Injektion von Imidazolyl-Aethylamin die zwischen den beiden Anstiegen sonst auftretende Blutdrucksenkung vermindert wird; sie fehlt bei gleichzeitiger Injektion



beider Stoffe (Kurve 4). Da, wie gleich näher zu erörtern sein wird, Imidazolyl-Aethylamin **am** stärksten auf den Uterus contractionsanregend

Kurve 3. Kaninchen.

↑ 0,025 mg Adrenalin + 0,2 ccm Pituitrin

Kurve 4. Kaninchen.

a

↑ $^1/_5$ ccm Imido-Roche

b

↑ $^1/_5$ ccm Imido-Roche + 0,025 mg Adrenalin

wirkt, wäre seine therapeutische Anwendung, insbesondere zusammen mit **Adrenalin,** nicht von der Hand zu weisen.



Vergleichungen der Wirkungsweise und -stärke der verschiedenen Uteruscontractionen erzeugenden Mittel unter Verwendung teils des Uterus in situ, bei intravenöser Injektion, teils des ausgeschnittenen Uterus, in beiden Fällen mit graphischer Registrierung, sind schon mehrfach angestellt worden (Kurdinowski, Kehrer u. a.); diese Untersuchungen haben für die Mutterkornpräparate wesentlich die Rhythmik der Contractionen beschleunigende und die einzelnen Wellen verstärkende Wirkung ergeben, mit oder ohne Tonuserhöhung. Aehnliches ist neuerdings für Adrenalin, Imidazolyl-Aethylamin und Hypophysenextrakt in kleineren Dosen angegeben worden, während grössere Dosen der letztgenannten Stoffe tetanusartige Contraction resp. starke Steigerung des Tonus bewirken. Eigenartig ist das Verhalten des Adrenalins. Am Uterus in situ wird hier bei intravenöser Injektion meist Contraction der Uterusmuskulatur zugleich mit derjenigen der Gefässe angegeben. Am ausgeschnittenen, in durchlüfteter Salzlösung überlebenden Uterus (Kaninchen, Katze) wurde je nach der Tierart und dem Zustande der Gravidität oder Nichtgravidität, endlich auch nach der Höhe der angewendeten Dosis wechselnd Tonussteigerung (Contraction) und Tonushemmung (Erschlaffung) beobachtet. Ich habe in Uebereinstimmung mit Leo Adler[1]), von dessen Arbeit ich erst nach Abschluss meiner Versuche Kenntnis erhielt, gefunden, dass der ausgeschnittene Uterus des Meerschweinchens, unabhängig vom Graviditätszustande bei Einwirkung von Adrenalin mit den stärksten Verdünnungen beginnend, immer Erschlaffung zeigt. Diese Wirkung ist von ähnlich kurzer Dauer und geht von selbst vollständig vorüber wie die durch Adrenalin erzeugte Blutdrucksteigerung. Wir haben sie deshalb mit Vorteil zur Analyse der Wirkung der Kombination mit den uteruscontrahierenden Mitteln: Mutterkorn, Infundibularextrakt und Imidazolyl-Aethylamin verwendet.

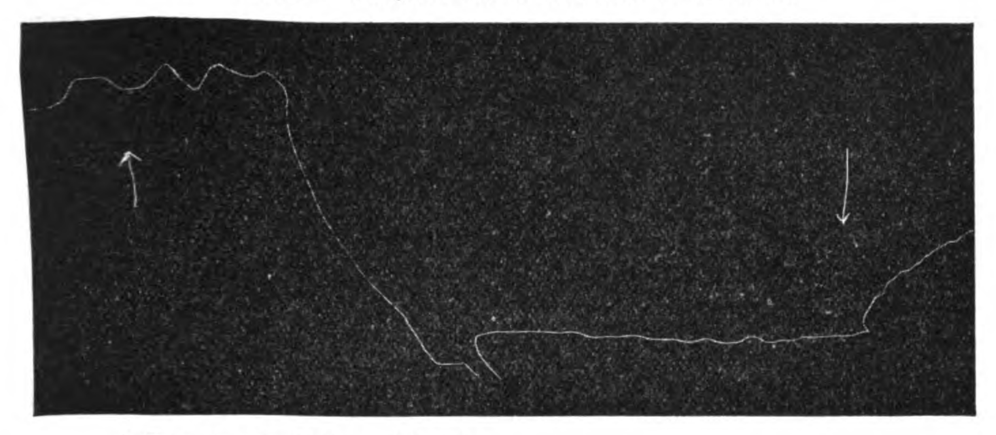
Das ausgeschnittene Uterusstück wurde in warmer Lockescher Lösung aufbewahrt, bis die durch das Ausschneiden verursachte Tonussteigerung sich ausgeglichen hatte, dann wurde es in einer etwa 250 ccm zuckerhaltige Lockesche Lösung enthaltenden, durch einen Mikrobrenner auf 37 ° erhaltenen Schale mit einer Klemme am Boden fixiert, und das andere Ende durch eine Serre-fine und einen über Rollen laufenden Seidenfaden mit einem leichten Schreibhebel verbunden. Die Lösung in der Schale wurde von einem langsamen Sauerstoffstrome in kleinen Blasen gleichmässig ventiliert. Zur Prüfung der Wirkung wurden die Stoffe in bestimmten Mengen einer Lösung von bekanntem Gehalt der Lockeschen Lösung zugesetzt (durch Multiplikation mit 250 ergab sich die wirksame Verdünnung); zum Auswaschen wurde schnell mit Heber oder Pipette entleert, neue Lockelösung zugeführt, event. der Vorgang wiederholt.

Zusatz von Secacornin-Roche zu 0,1—1—2 ccm erzeugte Vermehrung und Verstärkung der rhythmischen Bewegungen, mehr oder weniger mit Tonuszunahme kombiniert. Wiederholung ergab weitere Zunahme des Tonus, bisweilen auch Erschlaffung des Präparates. Erschlaffung des Präparates war die Folge des Zusatzes von Adrenalin auch in den ge-

1) Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1912. Bd. 26.

ringsten Konzentrationen, mochte der Uterus noch unbehandelt gewesen sein, oder schon Mutterkornpräparat auf ihn eingewirkt haben, sei es, dass dazwischen eine Auswaschung vorgenommen wurde oder nicht. (Siehe auch Kurve 5.)

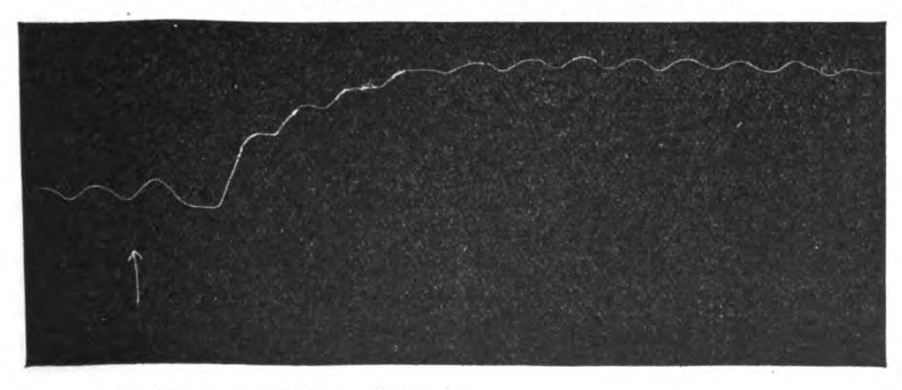
Kurve 5. Ausgeschnittener Meerschweinchen-Uterus.



↑ Zusatz von 0,15 mg Adrenalin

Plötzliche, intensive Tonuszunahme ist die wesentliche Wirkung von Infundibularextrakt und von Imidazolyl-Aethylamin. Mässige Dosen stören dabei die rhythmischen Bewegungen nicht (s. Kurve 6), während stärker wirksame zu tetanusartiger Zusammenziehung führen können.

Kurve 6. Ausgeschnittener Meerschweinchen-Uterus.



↑ Zusatz von 0,5 ccm Pituitrin

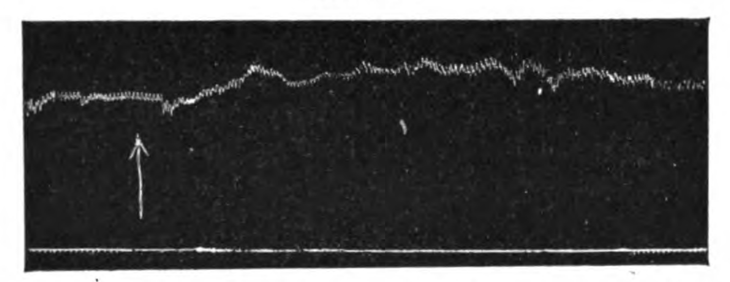
Durch Hinzufügen von Adrenalin liess sich das Stärkeverhältnis der beiden einander entgegengesetzten Wirkungen, der tonussteigernden der beiden anderen Präparate und der tonushemmenden des Adrenalins selbst variieren und annähernd quantitativ festlegen; auf diese Weise liess sich auch die Wirkungsintensität der tonussteigernden Stoffe untereinander vergleichen.

Bei Kombination von 20 proz. Infundibularextrakt in der Verdünnung 1 : 1000 mit Adrenalin in der Verdünnung 1 : 1 000 000 überwog die tonussteigernde Wirkung des erstgenannten. Bei Kombination derselben Dosis

Infundibularextrakt mit der fünffachen Adrenalindosis (1 : 200000) trat sofort Erschlaffung ein. Bei Kombination von 1 : 1000 Infundibularextrakt mit 1 : 400000 Adrenalin hielten sich beide Wirkungen zunächst eine Zeitlang das Gleichgewicht, der Uterus blieb unverändert; allmählich aber trat Anstieg des Tonus ein, zum Zeichen, dass die hemmende Wirkung des Adrenalins von weit kürzerer Dauer ist als die quantitativ entsprechende tonussteigernde des Infundibularextraktes.

Bei gleichzeitigem Hinzufügen von Adrenalin und Imidazolyl-Aethylamin zur Lockeschen Lösung trat im Beginn ausnahmslos die tonussteigernde Wirkung der letztgenannten Base hervor; im weiteren Verlaufe zeigte sich die tonushemmende Wirkung des Adrenalins mitunter in der Weise, dass sie verspätet auftrat, aber bald wieder vorüberging und nochmaligem, oft den ersten weit übertreffenden Tonusanstiege Platz machte. Das Ueberwiegen der Wirkung des Imidazolyl-Aethylamins ist derartig, dass 1 : 2000000 Imido-Roche mit 1 : 200000 Adrenalin, also der zehnfachen Menge kombiniert, immer noch primären Tonusanstieg bewirkte.


Kurve 7.



↑ 1 ccm Imido-Roche nach vorhergegangener Injektion von 0,5 ccm Pituglandol.

Wenn auf der Höhe des Infundibularextrakt- oder Imidazolyl-Aethylamin-Tonus resp. Tetanus die Wellenbewegungen aufgehoben waren, so ereignete es sich gelegentlich, dass sie während der Adrenalinerschlaffung vorübergehend wiederauftraten.

Leider erlauben die geschilderten wenigen Ergebnisse meiner Kombinationsversuche am Uterus keine weitgehenden Schlüsse in praktisch-therapeutischer Hinsicht. Was mir sicher erscheint, möchte ich folgendermassen formulieren:

Das Imidazolyl-Aethylamin, dessen grössere Giftigkeit ja bekannt ist, übertrifft an Intensität der Uteruswirkung 20 proz. Infundibularextrakte, und dementsprechend auch deren neuerdings isolierte wirksame Basen [Hypophysin Höchst[1])] ganz beträchtlich. Beide Körper scheinen (ebenso wie das Adrenalin bei Beeinflussung des Uterus in situ) wesentlich den Tonus zu verstärken, ohne auf die die Rhythmik beherrschenden Apparate

1) Nach Führer (Deutsche med. Wochenschr., 1913, Nr. 11) würde 1 mg dieses Präparates an Wirkung etwa 1 ccm 20proz. Pituglandol entsprechen, obige Konzentration gleich 1 : 1000000 gegenüber 1 : 200000 Adrenalin, also nicht das bewirken wie 1 : 2000000 Imidazolyl-Aethylamin.



direkt einzuwirken, deren bewegenden Erfolg sie aber auf der Höhe der Contraction aufheben können, ähnlich wie die Digitaliskörper den Tonus der Herzmuskulatur so steigern können, dass systolischer Stillstand auftritt, wobei die Rhythmik fortdauert, wie an der Persistenz des Aktionsstromes (Zwaardemaker und Noyons) und der Wiederkehr der Pulsationen nach Steigerung des Binnendrucks erkannt werden kann. Secaleextrakte scheinen dagegen neben tonussteigernden Bestandteilen noch solche zu enthalten, welche die die Rhythmik beherrschenden Apparate stark anregen. Man wird deshalb je nach Umständen die eine oder die andere Klasse von Uterusmitteln bevorzugen (Mutterkorn bei Wehenschwäche, Hypophysenpräparate in der Austreibungsperiode), und von Kombinationen derselben bisweilen Nutzen erwarten können, in anderen Fällen aber sie zu vermeiden suchen müssen.

Nachtrag zu dieser Arbeit.

Von

H. Boruttau.

Durch äussere Umstände hat sich die Drucklegung dieser Arbeit um einige Monate verzögert. Während dieser Zeit ist eine Reihe von Veröffentlichungen erschienen, welche hier berührte Fragen betreffen, und auf die es mir zweckmässig erscheint, hier wenigstens kurz hinzuweisen.

Fühner hat in seiner mittlerweile erschienenen ausführlichen Arbeit[1]) über die isolierten Bestandteile der Infundibularextrakte (als Hypophysin-Höchst in den Handel gebracht) angegeben, dass die Atmungs- und Blutdruckskurven nach intravenöser Injektion von Imidazolyl-Aethylamin beim Kaninchen eine gewisse Aehnlichkeit zeigen mit den durch Injektion von Infundibularextrakt erhaltenen. Wir haben das bestätigen können. Noch grösser findet Fühner die Analogie, insbesondere hinsichtlich der zweimaligen Atemhemmung und dazwischenliegenden „Spindelkurve" für Injektion, eines Gemisches von Imidazolyl-Aethylamin und Paraoxyphenyl-Aethylamin. Wir haben diese Kombination nicht geprüft. Für die Kombination der Imidobase mit Adrenalin, dessen schwächerwirkendes Homologon ja das Paraoxyphenyl-Aethylamin ist[2]), gilt das von Fühner angegebene Aussehen der Kurve aber nach unseren Erfahrungen nicht. Interessant ist die Konstatierung Fühners, dass Hypophysin und Imidazolyl-Aethylamin sich in ihren Wirkungen gegenseitig abschwächen, worauf wir wohl nicht genügend geachtet haben. Wir können aber nach nochmaliger Durchsicht unseres Kurvenmaterials diese Angabe bestätigen: Curve 7. Dieses Verhalten wäre also das umgekehrte wie die gegenseitig sensibilisierende Wirkung von Hypophysin und Adrenin. Letztere ist eigenartiger Weise neuestens mehrfach abgeleugnet worden. Rischbieter[3]) hat

1) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913. Bd. 1. S. 397.

2) Siehe meinen Vortrag (vorläuf. Mitteilung) auf der Naturforscherversammlung in Münster i. W. 1912.

3) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913. Bd. 1. S. 355.



als Testobjekt das isolierte Kaninchenohr mit seinen Gefässen genommen. Es mag an der grossen Empfindlichkeit desselben, bei der winzige Mengen der Prüfungsstoffe genügend sind, liegen, wenn er glaubt, dass die sonst allgemein (auch für die Atmung) beobachtete Abschwächung der Wirkungen aufeinanderfolgender Dosen Infundibularextrakt für die Gefässe nicht existiere, sondern nur für das Herz. Wenn er aber auch die Existenz der sensibilisierenden Wirkung für Adrenin auf Grund seiner Tropfenzahlkurven in Abrede stellt, so scheint mir, dass (trotz seines Einwands hinsichtlich des Contractionsniveaus) eine, wenn auch geringe, Sensibilisierung auch aus seinen Kurven ganz unzweifelhaft hervorgeht.

Was endlich die Uteruswirkungen betrifft, so zeigen freilich einige Kurven Fühners, dass mit wiederholter Applikation von Hypophysin die vorher schwachen rhythmischen Bewegungen immer kräftiger werden. Man darf das aber wohl als eine sekundäre Wirkung der Tonussteigerung auf die automatisch-rhythmischen Apparate ansehen; auch scheint ja die Mehrzahl der klinischen Erfahrungen darin übereinzustimmen, dass nicht die Zahl, sondern die Stärke der Wehen, insbesondere der Contractionszustand des Uterus durch Hypophysenpräparate gebessert wird.



II.

Aus der Königl. Universitätspoliklinik für Lungenleidende
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. M. Wolff).

Zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit.

Von

Dr. **Felix Klopstock.**

Nach Versuchen durch Vorbehandlung mit Tuberkulin tuberkulosefreie Tiere gegen Tuberkulin zu sensibilisieren (vgl. diese Zeitschrift, 1913, Bd. 13), habe ich mich auf Veranlassung meines Chefs, Herrn Geheimrats Prof. Dr. M. Wolff, Experimenten zugewandt, die die Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit von dem tuberkulösen auf das gesunde Tier zum Ziele hatten.

Seitdem gezeigt worden ist, dass sich gesetzmässig der anaphylaktische Zustand vom sensibilisierten auf das normale Tier übertragen lässt, ist immer wieder der Versuch gemacht worden, auch die Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit vom tuberkulösen auf das tuberkulosefreie Tier zu überführen. Die Mehrzahl der Untersucher ist hierbei entsprechend den Versuchen über passive Anaphylaxie von dem Serum Tuberkulöser ausgegangen.

Friedemann stellte bei seinen Experimenten über passive Ueberempfindlichkeit auch Versuche über die Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit an. Es erhielten 4 Meerschweinchen, die mit dem Serum tuberkulöser Tiere vorbehandelt waren, je 0,4 ccm Alttuberkulin. Die Tiere machten ebenso wie die Kontrollen einen leichtkranken Eindruck. Weitere Erscheinungen traten nicht auf.

Yamanouchi injizierte Blut, Serum, Vesikatoreninhalt, Exsudate und Transsudate von Tuberkulösen kleinen Kaninchen von 500—600 g Gewicht; 24—48 Stunden später wurden den Tieren Tuberkulinpräparate oder Bazillenextrakte intravenös injiziert; es war häufig 2 malige Injektion notwendig. Im allgemeinen entwickelten sich Dyspnoe, Krämpfe, Parese und der Tod der Versuchstiere. Unsicher in seiner Wirkung war Tuberkulin-Höchst; ein aus Vogeltuberkelbacillen gewonnenes Tuberkulin war wirksamer, ebenso Bouillon filtré Denys und ein eigenes Alttuberkulin.

Nach Bauer reagieren Meerschweinchen, denen das Serum Tuberkulöser subcutan injiziert ist, auf eine folgende Injektion von Tuberkulin mit typischer Fieberreaktion. Bauer injizierte je 2 ccm Serum und 24—48 Stunden später 0,125 bis 0,2 Tuberkulin. Die Fieberreaktion bleibt nach ihm aus, wenn das Tuberkulin bereits 8 Stunden später eingespritzt oder wenn Tuberkulin mit Tuberkuloseserum gemischt wird. Bei gesunden Meerschweinchen sah er nach 0,25 Tuberkulin niemals eine Fiebersteigerung.

Röpke und Busch unterzogen die Angaben Yamanouchis einer Nachprüfung und hielten sich bezüglich der Technik genau an seine Vorschriften. In keinem ihrer 17 Fälle gelang es ihnen mit Vesikatoreninhalt oder Blut der verschiedenen Stadien angehörenden Phthisiker einen anaphylaktischen Reaktionskörper auf Kaninchen zu übertragen und Ueberempfindlichkeitserscheinungen auszulösen.



Nach Starkloff, der die Technik Bauers anwandte, zeitigt das Tierexperiment bei der passiven Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit ein durchaus eindeutiges Ergebnis. In allen Fällen von Tuberkuloseverdacht mit positiven Tuberkulinproben gelingt die Uebertragung, niemals jedoch bei Gesunden.

Moro und Noda prüften 1909 die Resultate von Yamanouchi nach. Sie arbeiteten anfangs mit Alttuberkulin-Höchst, dann mit dem von Yamanouchi empfohlenen Vogeltuberkulin. Bei 12 Kaninchen, die mit dem Blute manifest Tuberkulöser oder mittels der Tuberkulinreaktion als infiziert erkannter Kinder vorbehandelt waren, traten nach den beiden Tuberkulinjektionen nur ein einziges Mal Erscheinungen zu Tage, die leichten anaphylaktischen ähnlich waren. Ebenso verliefen 3 weitere Versuche völlig negativ, die sich mit der Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit mit dem Blute von 3 tuberkulösen Meerschweinchen auf Kaninchen beschäftigten.

Auch Kraus konnte die Resultate von Yamanouchi nicht bestätigen; einerseits konnte er mit einem primär giftigen Tuberkulin auch durch Vorbehandlung der Kaninchen mit normalem Pferdeserum oder mit Bouillon die beschriebenen Erscheinungen hervorrufen, andererseits vermochten andere Tuberkulinpräparate bei Kaninchen, die mit dem Serum tuberkulöser Menschen bis zu 10 ccm vorbehandelt waren, weder nach einmaliger, noch nach zweimaliger Injektion Reaktionen zu erzeugen.

Fränkel und Bierotte, Röpke und Fränkel legen dar, dass bei Meerschweinchen Temperatursteigerungen nach Injektion von Serum und einer darauffolgenden Tuberkulininjektion nicht spezifischer Natur sind. Die Temperatursteigerungen können nach Vorbehandlung mit sicher tuberkulösem Serum auch fehlen, treten häufig auch nach Vorbehandlung mit Normalserum auf, schliesslich nach Tuberkulininjektion allein, wenn die Tuberkulindosis über 0,1 ccm hinausgeht.

Turan gelang es mit einem polyvalenten Tuberkulin, das er sich aus 7 verschiedenen Stämmen hergestellt hatte, in der Versuchsanordnung von Yamanouchi anaphylaktische Erscheinungen auszulösen.

Nach Vallardi erhält man bei intraperitonealer Vorbehandlung mit dem Serum tuberkulöser Meerschweinchen und Kaninchen sofort nach der intravenösen Reinjektion von Tuberkulin und von Serum tuberkulöser Meerschweinchen einen leichten Temperaturabfall, der aber durchaus vorübergehender Natur und nicht spezifisch ist, da er auch bei den Kontrolltieren in Erscheinung tritt. Die Komplementmenge der Versuchstiere bleibt vor, wie nach der Reinjektion regelmässig konstant. Es fehlen somit die objektiven Symptome der Uebertragung der Ueberempfindlichkeit (Temperatursturz und Komplementverminderung).

Finzi versuchte die Uebertragung der Ueberempfindlichkeit durch das Serum von Pferden, welche mit nach Vallés Methode gewonnenem Tuberkelbacillenendotoxin vorbehandelt waren. Das Serum solcher Pferde wurde Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt, und die Tiere wurden 24 Stunden später intravenös oder intracerebral mit dem gleichen Tuberkelbacillenendotoxin geprüft. Während normale oder mit Normalpferdeserum vorbehandelte Meerschweine dieses Tuberkelbacillenendotoxin ohne Schaden ertrugen, erlagen die mit dem Serum der immunisierten Pferde vorbehandelten Meerschweinchen der intravenösen bzw. intracerebralen Injektion des Tuberkelbacillenendotoxins innerhalb 3—5 Minuten.

Bail gelangen Uebertragungsversuche mit dem Serum Tuberkulöser nicht.

Eitner und Störk machten bei ihren serologischen Untersuchungen bei Tuberkulose der Lunge und Haut auch Versuche mit passiver Anaphylaxie, hatten jedoch negative Ergebnisse.

Joseph injizierte Meerschweinchen, die mit 2 ccm Serum tuberkulöser Tiere vorbehandelt waren, nach 24—30 Stunden 0,25 Tuberkulin. Er sah eine Reaktion sowohl bei Tieren, die mit dem Serum gesunder Tiere, wie bei denen, die mit dem Serum tuberkulöser Tiere vorbehandelt waren. Bei der intracutanen Prüfung vor-



behandelter Tiere erhielt er in keinem Falle eine Lokalreaktion. Joseph bediente sich auch der Vorbehandlung mit dem Serum tuberkulöser Schafe, die sich durch besondere Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit auszeichnen, mit negativem Ergebnis.

Baldwin gelang nicht die Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit mit dem Serum von Meerschweinchen auf Meerschweinchen, von Kaninchen auf Kaninchen, und von Kaninchen auf Meerschweinchen. Vom Menschen auf Meerschweinchen war die Uebertragung zweifelhaft, vom Menschen auf Kaninchen dagegen bisweilen erfolgreich.

Neufeld und Dold gelang es weder mit dem Serum eines tuberkulösen Meerschweinchens noch mit dem Serum künstlich immunisierter Tiere (Ziegenserum und Höchster Serum) die Tuberkulose-Ueberempfindlichkeit auf gesunde Tiere (Meerschweinchen und Kaninchen) zu übertragen. Nicht einmal eine Beeinflussung der Temperatur, die man als Zeichen einer bestehenden Anaphylaxie hätte deuten können, war bei der Reinjektion im allgemeinen zu konstatieren.

Kiralyfi mischte Serum Tuberkulöser und Tuberkulin und nahm nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank den Tierversuch vor. Beim Meerschweinchen wählte er die intraperitoneale Injektion, bei Kaninchen die Ophthalmoreaktion und intracutane Reaktion. Verfasser glaubt aus seinen Versuchen schliessen zu können, dass das Serum von Tuberkulösen dem Tuberkulin in vitro eine toxische Eigenschaft verleiht oder aus demselben toxisch wirksame Eigenschaften freimacht. Diese Wirkung ist nicht immer, aber doch in einzelnen Fällen nachweisbar.

Valenti bestätigt die Resultate von Yamanouchi bei der Verwendung von dem Serum von Phthisikern, und tuberkulösen Pleuraexsudaten.

Tadini konnte niemals bei Kaninchen durch intravenöse Einspritzung einer 2 Stunden im Brutschrank und 1 Stunde bei Körpertemperatur gehaltenen Mischung von Tuberkulin und Serum eines Tuberkulösen anaphylaktische Erscheinungen auslösen.

Nach Sata ist die Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit durch einmalige Uebertragung des Tuberkuloseserums auf das gesunde Meerschweinchen sicher erzielbar. Die dadurch entstandene passive Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit zeichnet sich nicht nur durch eine typische Temperatursteigerung gegen Tuberkulininjektion bei Verwendung einer Reaktionsdosis aus, sondern es ist dabei auch ein typischer Tuberkulintod erzielbar.

Aronsohn gelang es nicht durch Injektion grosser Mengen von Serum schwerkranker Tiere den klassischen Tuberkulintod selbst nach Anwendung der doppelten Tuberkulindosis bei gesunden Meerschweinchen zu erzielen, ja nicht einmal eine Erkrankung hevorzurufen.

Weitere Untersucher bedienten sich nicht des Serums, sondern des Gesamtbluts oder des defibrinierten Blutes zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlickeit.

Helmholz entblutete stark cutan reagierende Tiere und spritzte das defibrinierte Blut normalen Tieren intraperitoneal ein. Bei 6 Versuchen erhielt er 5 mal bei den vorbehandelten Tieren eine cutane Reaktion auf Tuberkulin.

Onaka zweifelt die Befunde Helmholz's an, da sich die Möglichkeit der passiven Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit nicht mit der Cutanreaktion beweisen lässt. Leichte Rötungen erhält man auch nach vorhergehender Injektion von normalem Meerschweinchenserum.

Weber gelang nicht die Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit mit dem Blute tuberkulöser Kühe und Meerschweinchen.

Meyer und Schmitz haben bei experimentellen Untersuchungen über das Wesen der Tuberkulinreaktion das Resultat, dass aus einer Mischung der roten Blutkörperchen tuberkulöser Tiere mit Tuberkulin eine giftige Substanz resultiert, die imstande ist,



bei normalen Tieren Krankheitserscheinungen auszulösen, die durch die Mischung von Normalblut und Tuberkulin nicht hervorgerufen werden können.

Aronsohn prüfte die Resultate von Meyer und Schmitz nach, verwandte jedoch nicht nur die roten Blutkörperchen, sondern auch das abgegossene Serum. Er konnte keine ausgesprochenen Unterschiede in der Wirkung des Serums resp. der roten Blutkörperchen von tuberkulösen und normalen Tieren konstatieren.

Eine letzte Reihe Versuche zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit ist nach dem Vorgange Bails mit den Emulsionen tuberkulöser Organe angestellt worden.

Bail gelang es, normale Meerschweinchen durch Injektion tuberkulösen Gewebes von infizierten Tieren gegen eine nachfolgende Injektion von Tuberkulin empfindlich zu machen. Er verimpfte tuberkulösen Organbrei auf Meerschweinchen intraperitoneal und injizierte 20 Stunden später Tuberkulin. Während sich die mit normalem Organbrei vorbehandelten Tiere rasch erholten, entwickelte sich bei den mit tuberkulösem Organbrei behandelten bereits nach 3 Stunden ein schweres Krankheitsbild und bald darauf der Tod. — In einer neueren Arbeit konnte Bail seine früheren Resultate bestätigen. Er weist insbesondere darauf hin, dass nur hochgradige tuberkulöse Organe Verwendung finden dürfen, und dass sich die Entzündung und Krankheit auch bei subcutaner Injektion des Tuberkulins im Peritoneum in der Umgebung des injizierten Organbreis entwickelt.

Onaka bestätigt die Resultate Bails und teilt mit, dass die Uebertragung nicht nur mit dem Organbrei, sondern auch mit Antiforminextrakten, nicht aber mit wässerigen Extrakten gelingt. Onaka macht im allgemeinen von einer zweimaligen Tuberkulininjektion (0,6) Gebrauch. Es konnte bei der passiven Tuberkulinanaphylaxie meist, wenn auch nicht konstant, eine Komplementverminderung im Serum beobachtet werden.

Joseph benutzte dieselbe Versuchsanordnung wie Bail. Er sah bei Injektion von Organbrei immer Krankheitserscheinungen leichter Art, und bei der nachfolgenden Tuberkulininjektion schwerere, sowohl bei den mit normalen Organen, wie bei den mit tuberkulösen Organen vorbehandelten Tieren. Joseph weist darauf hin, dass tuberkulöse Organe überhaupt giftiger sind, und dass 0,6 ccm Tuberkulin intraperitoneal für sich allein Krankheitserscheinungen auslöst, und die Giftwirkung beider Injektionen sich summieren kann. Eine intracutane Tuberkulinprobe erhielt Joseph bei den mit tuberkulösem Organbrei behandelten Tieren niemals.

Weber versuchte die Uebertragung durch Injektion von Organbrei tuberkulöser Meerschweinchen auf 12 Meerschweinchen, und der Milch von einer Kuh mit Eutertuberkulose auf 6 Kaninchen und 4 Meerschweinchen. Die Prüfungsinjektion erfolgte 24—48 Stunden später intravenös mit Kochschem Tuberkulin, Perlsuchttuberkulin, Geflügeltuberkulin, Tuberkelbazillenemulsion und Tauruman. Mit keinem dieser Präparate gelang es ihm, die Symptome der Ueberempfindlickeit auszulösen.

Kraus, Löwenstein und Volk kommen bei der Nachprüfung der Ergebnisse Bails zu dem Resultat, dass die Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit auf diesem Wege nicht gelänge. Bei 5 Versuchsreihen erlebten sie in 2 Versuchen bei je 6 Tieren einen Todesfall; in einer Versuchsreihe gingen alle Tiere an Peritonitis zu Grunde; in den beiden letzten Versuchsreihen blieben alle Tiere am Leben.

Neufeld und Dold konnten eine Uebertragung der Tuberkulose-Anaphylaxie durch tuberkulöse Organe nicht mit Sicherheit feststellen. Sie betonen wie Joseph, dass die intraperitoneale Injektion von tuberkulösem Organbrei kein indifferenter Eingriff ist, sondern die Tiere akut krank macht, und zwar um so mehr, je mehr Organmaterial im Verhältnis zum Körpergewicht des Tieres injiziert wird.

Aronsohn hatte bei der Nachprüfung der Versuche von Bail zumeist positive Resultate.



Es herrscht somit über die Möglichkeit der Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit kein klares Bild. Yamanouchis positiven Resultaten mit dem Serum Tuberkulosekranker ist fast durchweg von Nachuntersuchern widersprochen worden. Die Ergebnisse von Meyer und Schmitz mit den roten Blutkörperchen Tuberkulöser sind bisher nur einer Nachprüfung unterzogen. Bails Versuche sind wohl von Onaka bestätigt worden; Joseph, Kraus, Löwenstein und Volk, Neufeld und Dold kommen jedoch zu negativen Ergebnissen und sprechen berechtigte Bedenken gegen die Deutung der Resultate im Sinne einer passiven Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit aus.

Ich komme zu meinen eigenen Untersuchungen, bei denen ich einmal von dem defibrinierten Blut tuberkulöser Meerschweinchen, dann von den Emulsionen tuberkulöser Organe ausgegangen bin. Es wurde defibriniertes Blut und Organemulsion in Mengen von etwa 2 ccm mit 0,6—1 ccm Tuberkulin gemischt und in etwa der Hälfte der Fälle der Mischung 1—3 ccm Komplement zugesetzt. Nach 4- bis 24 stündigem Aufenthalt im Brutschrank wurde die Mischung normalen Meerschweinchen subcutan injiziert.

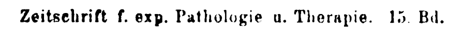
Eine derartige Versuchsanordnung konnte ergeben, ob in vitro das Blut Tuberkulöser oder tuberkulöser Organbrei aus dem Tuberkulin giftige Abbauprodukte freizumachen imstande ist, oder anders ausgedrückt, ob die Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit an einen im Blute circulierenden Reaktionskörper gebunden ist, oder in Abhängigkeit von dem tuberkulösen Organ steht. Sie gab die Möglichkeit, gleichzeitig den Einfluss des Komplements zu studieren.

Es musste in Abweichung von den Anaphylaxieversuchen die subcutane Methode vor der intravenösen zur Anwendung kommen, da sowohl tuberkulöse Organemulsionen und ihre Filtrate (vgl. Dold), wie die hohen Tuberkulindosen, die bei den Versuchen verwandt wurden, intravenös auch für sich allein schwere Krankheitserscheinungen zur Auslösung bringen können.

Die intraperitoneale Injektion von Organbrei, wie sie Bail anwendet, wurde vermieden, da, wie bereits hervorgehoben, Joseph, und Neufeld und Dold schwere peritoneale Erscheinungen, selbst den Tod auf Injektion des Organbreis allein ohne Tuberkulin gesehen haben.

Neufeld und Dold sagen: „Der injizierte tuberkulöse Organbrei verursacht offenbar eine starke Reizung und Entzündung des Peritoneums. Alle im Anschluss an die Organinjektion eingegangenen Tiere zeigten bei der Sektion eine allgemeine Peritonitis mit fibrinös-eitriger Exsudation und Verklebungen der serösen Häute der Därme. Ob die Tiere an dieser Peritonitis zu Grunde gehen, oder ob es sich dabei um die Wirkung von spezifischen Tuberkulosegiften handelt, dürfte nicht leicht zu entscheiden sein."

Es wurden zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberemfindlichkeit tuberkulöse Meerschweinchen benutzt, die in den Versuchen a) und f) 4 Wochen, in allen anderen Fällen 2—3 Monate nach einer experimentellen Tuberkulose-Infektion waren. Bei den in den Tabellen mit gleichen Buchstaben angegebenen Versuchen gelangte Blut und Organemulsion desselben

tuberkulösen Meerschweinchens zur Verwendung. Es wurden für die Erzeugung einer passiven Ueberempfindlichkeit Meerschweinchen von 250 bis 300 g Gewicht verwandt. Die Herstellung der Organemulsion erfolgte durch Verreibung tuberkulöser Organstücke im Mörser und Filtrieren der erhaltenen Masse durch sterile Gaze oder sterile Glaswolle.

Tabelle I.

Versuche zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit mit dem defibrinierten Blut tuberkulöser Meerschweinchen.

Meerschw. Nr.	Versuch	Subcutane Injektion von defibrin. Blut +	Tuberkulin +	Komplement	Nach Aufenthalt im Brutschrank	Resultat
1	a	1,5 ccm	0,6 ccm	2,0 ccm	6 Stunden	Keine Krankheitserscheinungen
2	a	1,5 „	0,6 „	—	6 „	do.
3	b	2,0 „	1,0 „	2,5 ccm	24 „	do.
4	b	2,0 „	1,0 „	—	24 „	do.
5	c	2,0 „	0,6 „	1,0 ccm	24 „	do.
6	d	2,0 „	1,0 „	1,0 „	7 „	Exitus nach 24 Stunden
7	d	2,0 „	1,0 „	1,0 „	7 „	Exitus nach 36 Stunden
8	e	2,0 „	0,6 „	1,5 „	4 „	do.
9	e	2,0 „	0,6 „	1,5 „	4 „	Vorübergehendes leichtes Kranksein
10	e	2,0 „	0,6 „	—	4 „	Keine Krankheitserscheinungen
11	f	2,0 „	0,8 „	2,0 ccm	5 „	do.
12	f	2,0 „	0,8 „	—	5 „	do.
13	g	1,5 „	1,0 „	1,5 ccm	6 „	do.
14	g	1,5 „	1,0 „	—	6 „	do.
15	h	1,5 „	1,0 „	3,0 ccm	4 „	do.
16	h	1,5 „	1,0 „	—	4 „	do.

Bei insgesamt 16 Versuchen mit dem defibrinierten Blut tuberkulöser Tiere blieben somit in 12 Fällen jegliche Krankheitserscheinungen aus; in einem Falle erholte sich das Tier nach leichtem Kranksein. In etwa 80 pCt. der Versuche war somit eine toxische Wirkung eines Blut-Tuberkulin- und Blut-Tuberkulin-Komplementgemisches nicht nachweisbar.

In drei Fällen erfolgte der Tod der Versuchstiere, einmal 24, zweimal 36 Stunden nach der Injektion. Es geschah dies in denjenigen beiden Versuchen (d und e), bei denen auch die Injektion von Organemulsion mit Tuberkulin schwere Krankheitserscheinungen oder den Tod der Versuchstiere auslöste. Der Tod erfolgte ohne charakteristische Erscheinungen. Die Sektion ergab, abgesehen von einer beginnenden Hautnekrose, seröser Durchtränkung und Auflockerung des umliegenden Gewebes entsprechend der Injektionsstelle keinen Befund. Die Todesfälle des Versuchs d, bei dem auch alle Organtiere zum Exitus gelangten, sind nur mit Vorbehalt verwertbar (vgl. unten).

Der negative Ausfall der weit überragenden Zahl der Versuche lässt nicht zu, bei den wenigen Todesfällen mit Sicherheit von einem Gelingen der Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit mittels des Blutes tuberkulöser Tiere zu sprechen.



Tabelle II.

Versuche zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit mit Emulsionen tuberkulöser Meerschweinchenorgane.

Meerschw. Nr.	Versuch	Subcutane Injektion von Organemulsion +	Tuberkulin +	Komplement	Nach Aufenthalt im Brutschrank	Resultat
17	a	2,0 tbc. Milzemulsion (Milz auf das Doppelte vergr. mit mässig zahlreichen Tuberkeln durchsetzt)	0,6	2,0	6 Stunden	Keine Krankheitserscheinungen
18	a	2,0 tbc. Milzemulsion (wie 17)	0,6	—	6 „	do.
19	a	2,0 tbc. Drüsenemulsion (Drüse geschwollen mit käsigen Einsprengungen)	0,6	2,0	6 „	do.
20	a	2,0 tbc. Drüsenemulsion (wie 19)	0,6	—	6 „	do.
21	b	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz vergr. mit miliarenTuberkeln u. einigen erbsengrossen käsigen Herden)	1,0	2,5	24 „	Zweitägiges schweres Kranksein
22	b	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 21)	1,0	—	24 „	Etwa zweitägiges schweres Kranksein
23	c	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz stark vergr. mit unregelmässig begrenzten helleren Feldern und deutlich sichtb.Tuberk.)	0,6	1,0	24 „	Keine Krankheitserscheinungen
24	c	2,0 tbc.Lungenemuls. (Lungen v. zahlr. wie hyalin. Herden durchsetzt)	0,6	1,0	24 „	AnfangskeineKrankheitserscheinungen, dann Bauchdeckenphlegmone, die zum Exitus führt.
25	d	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz mässig vergr., von infarktartigen Herden durchsetzt)	1,0	1,0	7 „	Exitus innerhalb 24 Stunden
26	d	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 25)	1,0	1,0	7 „	Exitus nach 36 Std.
27	d	2,0 tbc.Lungenemuls. (Lungen mit teils hyalinen, teils käsigen Herden)	1,0	1,0	7 „	Exitus nach 24 Std.
28	d	2,0 tbc.Lungenemuls. (wie 27)	1,0	1,0	7 „	do.
29	e	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz vergr., mit zahlr. Tuberk. u. einigen infarktartigen Herden)	0,6	2,0	4 „	Exitus innerhalb 24 Stunden
30	e	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 29)	0,6	2,0	4 „	Leichtes Kranksein. (Infektion!) Späterer Tod an einer Bauchdeckenphlegmone

Meerschw. Nr.	Versuch	Subcutane Injektion von Organemulsion	+ Tuberkulin	+ Komplement	Nach Aufenthalt im Brutschrank	Resultat
31	e	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 23 u. 30)	0,6	—	4 Stunden	Keine Krankheitserscheinungen
32	f	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz vergr. mit zahlr. Tuberkeln)	0,8	2,0	5 „	do.
33	f	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 32)	0,8	—	5 „	do.
34	g	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz vergr. mit zahlr. Tuberkeln u. einigen käsigen Herden)	1,0	2,0	6 „	do.
35	g	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 34)	1,0	—	6 „	do.
36	h	2,0 tbc. Milzemuls. (Milz stark vergr. mit zahlreichen Tuberkeln)	1,0	3,0	4 „	do.
37	h	2,0 tbc. Milzemuls. (wie 36)	1,0	—	4 „	do.
38	i	2,0 tbc. Drüsenemulsion (Stark geschwollene, grösstenteils verkäste Inguinaldrüse)	0,6	—	24 „	do.
39	i	2,0 tbc. Drüsenemulsion (wie 38)	0,6	—	24 „	do.

Bei 23 Versuchen mit Organemulsionen tuberkulöser Tiere sind somit 5 Tiere zum Exitus gekommen; bei 2 weiteren bestanden schwere Krankheitserscheinungen (Apathie, Mangel der Fresslust, kurzes Liegenbleiben bei Umlegen auf die Seite), von denen sich die Tiere langsam erholten. Vier von den Meerschweinchen, bei denen der Exitus eintrat, entstammen ein und derselben Versuchsreihe, jenem Versuche d, bei dem auch die Blut-Tuberkulin-Komplementgemische zum Tode führten und somit alle Versuchstiere starben. Es ist hier die Möglichkeit gegeben, dass toxische Produkte aus den Organen oder Bakteriengifte zur Wirkung gelangten, und das Resultat dieser Versuchsreihe nur mit Einschränkung verwertbar.

Bei den 5 Tieren erfolgte der Tod, ohne dass charakteristische Erscheinungen vorangegangen wären. Niemals war ein Symptomenkomplex vorhanden, der mit einem anaphylaktischen in Vergleich gesetzt werden konnte. Die Sektion ergab bei den verstorbenen Tieren wiederum das gleiche Bild: Entsprechend der Injektionsstelle Haut missfarben oder beginnend nekrotisch, subcutanes Gewebe und Muskulatur serös durchtränkt, umliegende Muskulatur wie aufgelockert und auffallend hell; im übrigen keinen Organbefund. — Auch bei den Tieren mit Krankheitserscheinungen entwickelte sich entsprechend der Injektionsstelle eine Hautnekrose und fiel die starke seröse Durchtränkung der Umgebung auf.

Trotz des übereinstimmenden Befundes bei den zum Exitus gelangten oder schwer affizierten Tieren erscheinen mir auch diese Resultate im Sinne einer gelungenen Uebertragung der



Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit durch Organemulsionen nur mit Vorsicht verwertbar. Den positiven Resultaten, bei denen die Mehrzahl nur unter Vorbehalt zu verwenden ist, stehen 16 völlig negative Versuche gegenüber. Gerade in einer Versuchsanordnung, bei denen tuberkulöser Organbrei zur Anwendung gelangt, hat ein negativer Ausfall der grossen Masse der Versuche mehr Beweiskraft, als einzelne Todesfälle unter den Versuchstieren.

Ueber die Bedeutung des Komplements lässt sich bei einem derartigen Ausfall der Versuche nichts Wesentliches sagen.

Die hier mitgeteilten Versuche zur Uebertragung der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit betreffen nur eine Versuchsanordnung und erschöpfen nicht alle Möglichkeiten bei der Bemessung des Bluts, Organbreis, Tuberkulins und Komplements.

Sie haben bei der Verwendung von Blut tuberkulöser Meerschweinchen keinen rechten Beweis dafür erbringen können, dass der Ablauf der Tuberkulinreaktion dem einer anaphylaktischen Reaktion entspricht. Es ist nicht gelungen, im Blute Tuberkulöser mit einiger Regelmässigkeit einen Reaktionskörper nachzuweisen, der aus dem Tuberkulin giftige Abbauprodukte zu bilden vermag. — Die wesentliche Differenz zwischen den klinischen Erscheinungen der Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit und dem anaphylaktischen Shock, die Unmöglichkeit, mit dem Tuberkulin tuberkulosefreie Tiere zu sensibilisieren, und eben das Misslingen der Versuche in dem Blute Tuberkulöser jenen Reaktionskörper nachzuweisen, geben nicht die Berechtigung, die Tuberkulinreaktion anaphylaktischen Reaktionen gleichzusetzen.

Weiter sind die wenigen positiven Resultate meiner Versuche bei der Verwendung tuberkulöser Organemulsionen nicht imstande, der Anschauung Bails eine weitere experimentelle Grundlage zu geben, dass sich bei dem Zusammentreffen von tuberkulösem Gewebe und Tuberkulin ein giftiges Agens bildet, das die Allgemeinreaktion auslöst. Bails Anschauung ist in folgenden Sätzen niedergelegt:

„Wo immer tuberkulöses Gewebe entwickelt ist, bildet sich das giftige Reaktionsprodukt, sobald das irgendwo injizierte Tuberkulin mit dem Kreislauf hingebracht wird. Ohne tuberkulöses Gewebe ist eine typische Reaktion nicht denkbar, weil nicht das Tuberkulin giftig ist, sondern nur einen Bestandteil des Giftes liefert. Es wäre aber auch möglich, dass dem Tuberkulin nicht einmal diese Rolle zukommt, dass es nicht so sehr zu einem integrierenden Bestandteil des Giftes wird, sondern nur den Anreiz zur Giftabscheidung aus dem Herde liefert."

Aber bei allen lokalen Reaktionen, die nicht etwa von der Allgemeinreaktion grundsätzlich verschieden sind, insbesondere bei der cutanen und conjunctivalen Reaktion, tritt zu Tage, dass es nicht des Zusammentreffens mit dem tuberkulösen Organ zur Auslösung einer Reaktion bedarf; der Tuberkulöse besitzt nicht nur eine Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit seiner erkrankten Organe, sondern eine Ueberempfindlichkeit des gesamten Organismus. Dieses Verhalten der Tuberkulosekranken, die misslungenen

Versuche von Joseph, Kraus, Löwenstein und Volk, Weber, Neufeld und Dold und meine eigenen überwiegend negativen Resultate mit Organemulsionen tuberkulöser Meerschweinchen demonstrieren, dass auch diese Auffassung der Tuberkulinreaktion nur als eine unvollkommene anzusehen ist.

Literatur.

1. Aronsohn, Arch. f. Kinderheilk. 1913. Bd. 60/61.
2. Bail, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 4.
3. Derselbe, ebenda. Bd. 12.
4. Baldwin, Journ. of med. research. 1910.
5. Bauer, Münchener med. Wochenschr. 1909. Nr. 24.
6. Derselbe, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 13.
7. Eitner und Störk, Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 23.
8. Finzi, Compt. rend. soc. biol. 1910. 23.
9. Fränkel, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 58.
10. Friedemann, Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 49.
11. Helmholz, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 3.
12. Joseph, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 16.
13. Kiralyfi, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71.
14. Kraus, cit. nach Moro und Noda.
15. Kraus, Löwenstein und Volk, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 9.
16. Meyer und Schmitz, Deutsche med. Wochenschr. 1912.
17. Moro und Noda, Lubarsch-Ostertag. 1910. Bd. 14.
18. Neufeld und Dold, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 38.
19. Onaka, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 5.
20. Derselbe, ebenda. Bd. 7.
21. Röpke, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 18.
22. Röpke und Busch, ebenda. Bd. 14.
23. Sata, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 17.
24. Starkloff, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 16.
25. Tadini, Pathologica. 1912. IV.
26. Turan, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Refer. 1909.
27. Valenti, Pathologica. 1912.
28. Vallardi, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 7.
29. Weber, Mitt. d. K. Inst. f. Landwirtschaft. Bromberg 1911.
30. Yamanouchi, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 47.



III.

Aus der II. med. Universitäts-Klinik der Königl. Charité zu Berlin
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus).

Ueber das Verhalten der Temperatur bei der aktiven Anaphylaxie.

(Untersuchungen an Hunden und Kaninchen.)

Von

Erich Leschke.

(Mit 7 Kurven im Text.)

Im 14. Bande dieser Zeitschrift habe ich über Versuche berichtet, in denen es mir mit grosser Regelmässigkeit bei Meerschweinchen sowohl wie bei Kaninchen und bei Hunden gelungen ist, durch Injektion von Anaphylatoxin experimentell jede Form der Fieberkurve zu erzeugen. Gleichzeitig konnte ich durch die Verschiedenheiten in der Einwirkung auf die Temperatur eine Reihe von Substanzen, die man von einigen Seiten mit dem Anaphylatoxin identifiziert hat, wie das Histamin, Pepton und die Organextrakte, von dem Anaphylatoxin abgrenzen.

Im weiteren Verlauf von Untersuchungen in Gemeinschaft mit Fräulein Prof. Rahel Hirsch, die sich auf den gesamten Stoffumsatz beim anaphylaktischen Fieber erstreckten, habe ich auch das aktiv anaphylaktische Fieber bei Kaninchen und Hunden eingehender verfolgt. Ueber die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die eine Bestätigung und Fortführung der grundlegenden Arbeiten von E. Friedberger an Meerschweinchen, A. Schittenhelm und W. Weichhardt sowie ihrer Mitarbeiter an Kaninchen und Hunden bringen, werde ich im folgenden berichten.

Der parenterale Eiweissstoffwechsel verläuft beim normalen und beim überempfindlichen Tiere grundsätzlich in gleicher Weise. Das parenteral einverleibte Eiweiss wird abgebaut, im normalen Organismus langsam, im präparierten, überempfindlichen Organismus rapide. Aus diesen zeitlichen und quantitativen Unterschieden erklären sich vollständig die ausserordentlichen Verschiedenheiten, die normale und überempfindliche Tiere auf den ersten Blick zu zeigen scheinen, und die doch aus einem gemeinsamen Prinzip entspringen. So erzeugt parenteral einverleibtes artfremdes Eiweiss sowohl bei normalen Tieren (Krehl) wie bei überempfindlichen Tieren (Friedberger, Schittenhelm und Weichardt) in kleinen Mengen Fieber, in grossen Temperaturabfall, nur sind die hierzu notwendigen Mengen bei den präparierten, überempfindlichen Tieren, die das artfremde Eiweiss rapid abzubauen vermögen, $^1/_2$—1 Million mal kleiner als bei den normalen Tieren — eine Verhältniszahl, die Fried-



berger und Mita als „anaphylaktischen Index" bezeichnet haben. Zwischen der Dosis, die Fieber erzeugt, und der, die Temperaturabfall zur Folge hat, liegt die obere Konstanzgrenze, bei der trotz der im Stoffwechsel nachweisbaren anaphylaktischen Reaktion dennoch die Temperatur unbeeinflusst bleibt. Die untere Konstanzgrenze dagegen bezeichnet die Eiweissmenge, die unterhalb der fiebererregenden Dosis liegt und keinerlei Einfluss mehr auf die Temperatur hat, ebenso wenig auch auf den Stoffwechsel.

Diese vier Grenzwerte, die die Abhängigkeit der Wirkung parenteral abgebauten Eiweisses auf die Temperatur von seiner Menge festlegen, sind von E. Friedberger und seinen Mitarbeitern in zahlreichen Versuchen an Meerschweinchen gewonnen. Da es bei Feststellungen von solcher biologischer und pathologischer Bedeutung von Wichtigkeit ist, zu wissen, ob sie nicht nur für eine zu solchen Versuchen besonders geeignete Tierart, sondern darüber hinaus allgemein gültig sind — soweit wir das aus Versuchen an mehreren verschiedenen Tierarten zu schliessen berechtigt sind —, habe ich die Abhängigkeit der vier Temperaturgrenzwerte bei der aktiven Anaphylaxie von quantitativen Verhältnissen des parenteral abgebauten Eiweisses an Hunden und an Kaninchen untersucht.

Die ersten und grundlegenden Untersuchungen über das Verhalten der Temperatur beim parenteralen Eiweissabbau bei normalen und überempfindlichen Kaninchen und Hunden sind von Schittenhelm und Weichardt sowie ihrem Mitarbeiter Hartmann im Jahre 1910 ausgeführt und im 10. und 11. Bande dieser Zeitschrift, 1912, veröffentlicht worden. Sie fanden bei der erstmaligen Injektion von artfremdem Eiweiss bei Kaninchen nur ausserordentlich geringe Temperaturveränderungen, bei Hunden auf grössere intravenös injizierte Eiweissmengen (20—80 ccm) Fiebersteigerungen von 0,2 bis 3°. Bemerkenswert ist, dass unter 5 Versuchen an Hunden nur einmal eine geringe Temperatursenkung, sonst aber selbst bei den höchsten Dosen nur Temperatursteigerungen beobachtet wurden. Anders war das Bild bei den Reinjektionen. Bei Kaninchen führte die Reinjektion stets zu Temperaturanstieg. Bei den 6 mitgeteilten Versuchen wurde niemals ein anaphylaktischer Temperatursturz beobachtet, selbst nicht bei intravenöser Reinjektion von 7 und 15 ccm Eiereiweisslösung. Dieses negative Ergebnis erscheint auf den ersten Anblick befremdlich, und würde im Widerspruch zu meinen Untersuchungen stehen, bei denen es mir regelmässig gelungen ist, bei überempfindlichen Kaninchen den charakteristischen anaphylaktischen Temperatursturz H. Pfeiffers auszulösen. Schittenhelm, Weichardt und Hartmann gaben indessen selbst den Schlüssel zur Auflösung dieses scheinbaren Widerspruches, indem sie die Art der Vorbehandlung dafür verantwortlich machen.

Die beiden Versuche mit intravenöser Reinjektion von 7 resp. 15 ccm Eiereiweiss sind nämlich schon am 3. resp. 11. Tage nach der intravenösen Sensibilisierung mit 2 resp. 6 ccm Eiereiweiss ausgeführt worden, also zu einer Zeit, wo die Bildung der Antikörper (oder Abwehrfermente)

auf eine Sensibilisierungsdosis erst im Beginn oder mitten in der Entwicklung begriffen, aber noch keineswegs abgeschlossen ist. In diesem Zeitraum, den man als das präanaphylaktische Stadium bezeichnet, gelingt es weder den typischen anaphylaktischen Shock noch den charakteristischen Temperaturabfall zu erzeugen, wovon ich mich in wiederholten Versuchen überzeugen konnte. Dagegen reichen die auch in diesem Stadium bereits gebildeten kleinen Antikörpermengen aus, um sogleich nach der Injektion so viel Eiweiss abzubauen, dass die dabei entstehenden Spaltprodukte zu einem Temperaturanstieg führen. Die gleichen Verhältnisse, wie im präanaphylaktischen Stadium, findet man auch in der ersten Zeit nach einer Reinjektion im Stadium der Antianaphylaxie und der negativen Phase, deren Dauer ebenso wie die des präanaphylaktischen Stadiums von der Menge des parenteral einverleibten Eiweisses abhängig ist.

Bei Hunden fanden Schittenhelm, Weichardt und Hartmann je nach der Art der Vorbehandlung und dem zwischen den Reinjektionen liegenden Intervall Temperatursteigerungen bis zu 1,5 ° und Temperaturabfall bis über 2 ° bei Hunden, die an den Folgen des Shocks starben, und von 1,8 ° bei einem Hunde, der den schweren Shock überlebte. Sie kommen daher zu dem Schlusse, dass der Temperatursturz durchaus nicht das einzige Kriterium der Anaphylaxie darstellt, sondern es zweifellos auf die Qualität der gebildeten Eiweissgifte ankommt, die je nach der Art der Vorbehandlung bei aktiv anaphylatischen Tieren ganz verschieden sein kann. Einen zweiten wichtigen Punkt sehen sie ausserdem in der Verteilung seiner lokalen Wirkung.

Im Folgenden sei nun über meine eigenen Versuche über die Einwirkung der aktiven Anaphylaxie auf die Temperatur bei Kaninchen und bei Hunden berichtet.

I. Der Einfluss der aktiven Anaphylaxie auf die Temperatur bei Hunden.

In allen folgenden Versuchen geschah die Sensibilisierung der Hunde durch subcutane Injektion von frischem, aktivem Menschen- oder Kaninchenserum. Die Reinjektionen erfolgten in einer ersten Versuchsreihe gleichfalls subcutan, in allen folgenden Versuchen jedoch intravenös.

a) Versuche mit subcutaner Reinjektion.

Hund IV. Fox, 7 kg. 6. 4. 10 ccm frisches Kaninchenserum subcutan. Die Temperatur bleibt unbeeinflusst und bewegt sich im Laufe des Tages zwischen 38,1 und 38,4.

11. 4. 10 ccm frisches Kaninchenserum subcutan. Temperatur unbeeinflusst zwischen 38,1 und 38,1.

Diese erste Reinjektion erfolgte am 5. Tage, also noch im präanaphylaktischen Stadium. Der Hund wurde darauf 25 Tage (also 30 Tage nach der Erstinjektion) in Ruhe gelassen, damit die weiteren Reinjektionen ihn im vollausgebildeten anaphylaktischen Stadium träfen. Die Einwirkung der folgenden subcutanen Reinjektionen zeigt die nachstehende Tabelle.



Tabelle I.
Einfluss der subcutanen Reinjektion beim aktiv anaphylaktischen Hunde.

Tag nach der letzten Sensibilisierung	Reinjektionsmenge ccm Kaninchenserum	Temperatur in Stunden nach der Injektion								
		0	1/2	1	1 1/2	2	3	4	5	6
25	0,01	38,2	38,4	37,8	38,2	38,2	38,3	38,3	38,0	38,1
26	0,1	38,1	38,1	38,1	38,1	38,2	38,2	38,1	38,3	38,3
27	0,5	38,2	38,1	38,1	38,0	38,2	38,3	38,3	38,0	38,0
28	1,0	38,1	38,1	38,1	38,1	38,0	38,0	38,2	38,1	38,2
29	3,0	38,5	38,5	38,6	38,5	38,5	38,4	38,4	38,5	38,5
36	10,0	38,4	38,3	38,5	38,4	38,4	38,5	38,5	38,3	38,4
41	20,0	38,3	38,2	38,5	38,5	38,6	38,5	38,3	38,3	38,5

Es zeigte sich demnach die subcutane Reinjektion beim aktiv anaphylaktischen Hunde vollkommen wirkungslos auf das Verhalten der Temperatur.

Das gleiche Verhalten wurde auch in anderen Versuchen beobachtet.

Hund V. Fox, 9 kg. 7. 5. 15 ccm Menschenserum subcutan. Temperatur unbeeinflusst, zwischen 38,2 und 38,5°.

Ueber die subcutan erfolgten Reinjektionen gibt die folgende Tabelle Aufschluss.

Tabelle II.
Einfluss der subcutanen Reinjektion beim aktiv anaphylaktischen Hunde.

Tag nach der Sensibilisierung	Reinjektionsmenge ccm Menschenserum	Temperatur in Stunden nach der Reinjektion						
		0	1	2	3	4	5	6
20	0,1	38,0	38,0	37,9	38,1	38,1	38,0	38,3
21	0,5	38,3	38,3	38,2	38,3	38,1	38,4	38,4
22	1,0	38,2	38,2	38,2	38,0	38,3	38,3	38,1
24	8,0	38,4	38,4	38,1	38,4	38,5	38,3	38,5
27	15,0	38,2	38,4	38,4	38,3	38,1	38,3	38,3

Auch in diesen Versuchen hatte die Reinjektion auf subcutanem Wege keinen nennenswerten Einfluss auf die Temperatur des anaphylaktischen Hundes.

Grössere Reinjektionsdosen zu nehmen war nicht nötig. Denn selbst, wenn diese zu Aenderungen der Temperatur geführt hätten, hätte man dieselben doch nicht auf die Rechnung der aktiven Anaphylaxie setzen dürfen, da ja auch bei normalen Tieren grosse parenteral einverleibte Mengen artfremden Eiweisses zu Aenderungen der Temperatur führen.

Dieses Ergebnis hat jedoch nur Gültigkeit für den Hund, dessen Ueberempfindlichkeit im Vergleich zu den anderen Tierarten, namentlich des Meerschweinchens, eine relativ geringe ist. Bei den Meerschweinchen, die ja schon auf Reinjektionen minimalster Eiweissmengen stark reagieren, kann man auch auf dem Wege der subcutanen Reinjektionen sowohl Fieber als auch Temperaturabfall erzeugen, wie Friedberger und Mita nachgewiesen haben und ich durchaus bestätigen kann. Allerdings sind auch bei diesen so empfindlichen Tieren die bei subcutanen Reinjektionen

anzuwendenden Mengen 100 mal grösser als die bei intravenöser Injektion wirksamen Dosen. Da nun beim Hunde die bei intravenöser Injektion wirksamen Mengen 1—25 ccm betragen, wie wir im Folgenden sehen werden, und 100 fach grössere Mengen auch bei normalen Hunden zu Temperaturänderungen führen, erklärt sich schon a priori die Wirkungslosigkeit der in meinen Versuchen bei subcutaner Reinjektion verwandten Serummengen auf die Temperatur.

b) Versuche mit intravenöser Reinjektion.

Die Sensibilisierung der Hunde erfolgte auch in diesen Versuchen auf subcutanem Wege.

Hund I. Fox, 7 kg. Wiederholte Sensibilisierung: 6. 4. 10 ccm Kaninchenserum subcutan. 11. 4. ebenfalls 10 ccm, 7. 5. 1 ccm, 8. 5. 3 ccm, 10. 5. 10 ccm. Temperatur stets unbeeinflusst, zwischen 38,0 und 38,5 °.

Die Reinjektionen erfolgten intravenös in die Vena saphena. Für die Technik der intravenösen Injektion beim Hunde hat sich mir am besten das folgende Verfahren bewährt. Man stellt den Hund auf einen Tisch, der Diener hält ihn unter seinem Arm fest und staut einen Hinterschenkel mit der Hand, wobei er ihn zugleich fixiert. Sobald die Vena saphena an der lateralen Seite unter dem Knöchel hervortritt, sticht man sie mit einer scharfen Kanüle an und überzeugt sich von deren richtiger Lage durch das abfliessende Venenblut. Erst dann setzt man die Spritze auf und injiziert.

Ueber die Temperaturschwankungen nach den Reinjektionen gibt die folgende Tabelle Auskunft.

Tabelle III.

Einfluss der intravenösen Reinjektion auf die Temperatur des Hundes.

Nr.	Tag nach der letzten Sensibilisierung	Reinjektionsmenge ccm Kaninchenserum	Temperatur in Stunden nach der Reinjektion								Bemerkungen
			0	1	2	3	4	5	6	7	
1	17	2 intrav.	38,4	**39,5**	**39,5**	**39,4**	**39,1**	38,8	38,2	38,2	Erbrechen. Durchfall. Tenesmus. Abgang von blutigem Schleim.
2	22	1 intrav.	38,4	38,8	**39,8**	**39,4**	**39,4**	**39,4**	**39,4**	**39,0**	Ebenso. Temperatur erst am anderen Morgen wieder 38,5 °.
3	24	1 ccm subcutan	38,4	38,6	38,4	38,5	38,5	38,4	—	38,4	Normales Verhalten.
4	28	0,1 intrav.	38,4	38,4	38,5	38,5	38,3	38,5	38,5	—	„ „
5	30	0,5 intrav.	38,3	38,8	**39,2**	**39,0**	38,6	38,2	38,2	38,2	„ „
6	32	1 intrav.	38,0	**39,6**	**40,0**	**39,5**	**39,3**	38,8	38,5	38,3	Starker Tenesmus. Abgang von wenig blutigem Schleim.
7	36	1 intrav.	38,3	**39,3**	**39,3**	**39,3**	**39,3**	38,6	38,3	38,3	} 3/4 Stunden vor der Injektion Pantopon. Anfangs ruhig, nach zwei Stunden geringe Pressbewegungen.
8	42	2 intrav.	38,4	**39,1**	**39,7**	**39,7**	**39,7**	38,7	38,3	38,3	
9	44	6 intrav.	38,4	38,6	38,6	38,5	38,5	38,5	38,5	38,5	Normales Verhalten. Antianaphylaxie.
10	57	15 intrav.	38,3	**39,8**	**40,5**	**40,1**	**40,1**	**39,3**	**39,0**	38,5	Tenesmus, Abgang von blutigem Schleim. Durchfall.
11	78	25 intrav.	38,4	**36,3**	**37,0**	37,8	38,1	38,5	38,5	38,5	Schwerer Kollaps. Langsame Erholung.



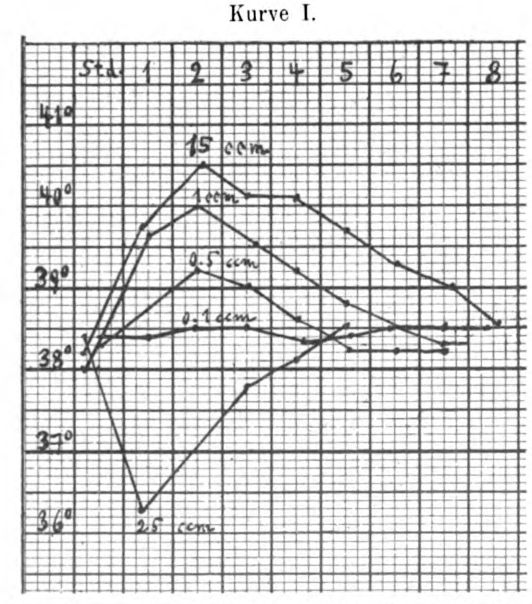
Die Versuche zeigen also, dass die intravenöse Einverleibung von artfremdem Serum beim aktiv anaphylaktischen Hunde je nach der Menge zu Fieber oder Temperaturabfall führt. Mengen von 0,1 ccm und darunter bleiben wirkungslos; hier liegt also die untere Konstanzgrenze. Von 0,5 ccm an dagegen tritt Fieber ein, das je nach der Grösse der injizierten Eiweissmenge von 39,2—40,5° steigen kann. Erst nach 4—8 Stunden kehrt die Temperatur wieder zur Norm zurück.

Die Injektion von noch grösseren Mengen (25 ccm) führt dagegen zu einem schweren Collaps, aus dem die meisten Tiere sich nicht mehr erholen. Wenn jedoch eine Erholung eintritt, wie in unserem Falle und bei Hund XV von Schittenhelm, Weichardt und Hartmann, so kehrt die Temperatur innerhalb 4 Stunden wieder zur Norm zurück.

Diese Wirkung hat das intravenös injizierte Eiweiss jedoch nur im Stadium der Anaphylaxie. Sind durch eine wenige Tage vorhergehende Injektion die vorhandenen Antikörper abgesättigt, so befindet sich das Tier im Zustande der Antianaphylaxie, es verhält sich dann wie ein normales Tier und zeigt selbst auf grosse Injektionsdosen keine Reaktion. Wir sehen dieses Verhalten bei der 9. Reinjektion von 6 ccm Kaninchenserum am 44. Tage nach der Sensibilisierung, an dem der Hund infolge der 2 Tage vorher erfolgten Reinjektion von 2 ccm Serum sich im Zustande der Antianaphylaxie befand und demgemäss seine normale Temperatur beibehielt. Ueber das Verhalten des Stoffwechsels bei antianaphylaktischen Tieren werde ich gemeinsam mit Frl. Prof. R. Hirsch berichten.

Das verschiedene Verhalten der Temperatur bei der aktiven Anaphylaxie, je nach der Grösse der Reinjektionsdosis, zeigt die folgende Kurve.

Kurve I.



Verhalten der Temperatur bei der aktiven Anaphylaxie des Hundes.

Hund II. Fox, 8 kg. 20. 4. 11 ccm Menschenserum intraperitoneal. Keine Temperaturbeeinflussung.



Der Hund wurde erst am 28. Tage nach der Sensibilisierung reinjiziert, um die Anaphylaxie sich voll ausbilden zu lassen. Und zwar suchte ich zunächst die untere und dann die obere Konstanzgrenze zu bestimmen. Die Grenze für Temperaturanstieg und für Temperaturabfall konnten erst in weiteren Zeitintervallen, nachdem die Antianaphylaxie überwunden war, festgesetzt werden. Die folgende Tabelle gibt über das Verhalten der Temperatur Auskunft.

Tabelle IV.

Verhalten der vier Temperaturgrenzwerte beim aktiv anaphylaktischen Hunde.

Nr.	Tag nach der letzten Sensibilisierung	Reinjektionsmenge ccm Menschenserum	Stunden nach der Reinjektion								Bemerkungen
			0	$^1/_2$	1	2	3	4	5	6	
1	28	0,1 intrav.	38,5	38,4	38,5	38,5	38,3	38,3	38,4	38,4	Normales Verhalten.
2	30	0,5 intrav.	38,7	38,5	38,4	38,4	38,4	38,5	—	38,5	Normales Verhalten.
3	33	15 intrav.	38,8	38,6	38,9	38,9	38,8	38,8	38,8	38,7	Schwere Anaphylaxie. Legt sich auf die Seite. Krämpfe. Grosse Mengen blutigen Schleimes aus dem After. Erbrechen. Durchfall.
4	34	15 intrav.	38,6	38,5	38,5	38,6	38,5	38,5	38,5	—	Normales Verhalten. Antianaphylaxie.
5	45	1,5 intrav.	38,5	38,9	**39,6**	**40,0**	**39,5**	**39,0**	38,4	38,4	Tenesmus. Blutiger Schleim aus dem After. Durchfall.
6	60	30 intrav.	38,6	38,0	**37,0**	**37,0**	**36,7**	**36,2**	**35,4**	—	Schwerste Anaphylaxie. In der Nacht Exitus, unter weiterem Temperaturabfall.

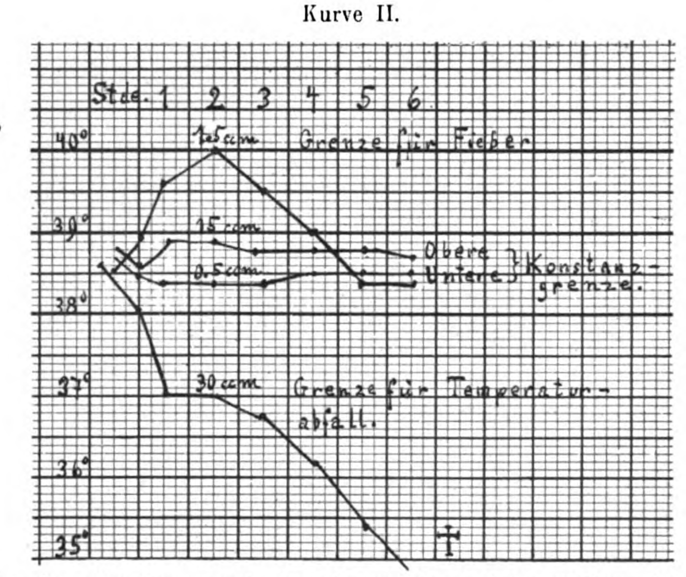
Bei diesem Hunde sind die vier Grenzwerte für die Temperaturveränderungen ganz besonders deutlich zum Vorschein gebracht worden, da ich die Reinjektionsdosen und die Intervalle nach vielen vorhergehenden Erfahrungen richtig gewählt hatte. Wir sehen, dass die untere Konstanzgrenze hier bei 0,5 ccm, die Grenze für Fieber bei oder wahrscheinlich etwas unter 1,5 ccm, die obere Konstanzgrenze bei 15 ccm und die Grenze für Temperaturabfall, der allerdings in diesem Falle wie gewöhnlich bei Hunden zum Tode führte, bei 30 ccm intravenös reinjizierten Menschenserums liegt.

Bemerkenswert ist das Verhalten der Anaphylaxie bei der oberen Konstanzgrenze. Wir sehen nämlich, dass trotz des Ausbleibens jeder Temperaturänderung dennoch die schwersten Vergiftungserscheinungen auftraten, von denen sich der Hund erst nach einigen Stunden erholte. Er legte sich auf die Seite, bekam Krämpfe und zeigte das typische Bild der von Schittenhelm und Weichardt beschriebenen Enteritis anaphylactica, auf das ich noch zurückkommen werde.

Das Verhalten der vier Grenzwerte veranschaulicht die Kurve II.

Die Obduktion des Hundes ergab einen pathologischen Befund nur am Darm, der in seiner gesamten Ausdehnung vom Magen bis zum Mastdarm das von Schittenhelm und Weichardt beschriebene klinische Bild der Enteritis anaphylactica zeigte: hämorrhagische Entzündung mit Auflagerung von diphtherischen Membranen.

Kurve II.



Verhalten der vier Grenzwerte der Temperatur bei der aktiven Anaphylaxie des Hundes.

Hund III. Fox, 7500 g. 10. 5. 15 ccm Kaninchenserum intraperitoneal. Keine wesentliche Aenderung der Temperatur.

Die Reinjektionen erfolgten sämtlich intravenös. Die erste Reinjektion fiel noch in das präanaphylaktische Stadium.

Tabelle V.

Verhalten der Temperatur beim präanaphylaktischen und anaphylaktischen Hunde.

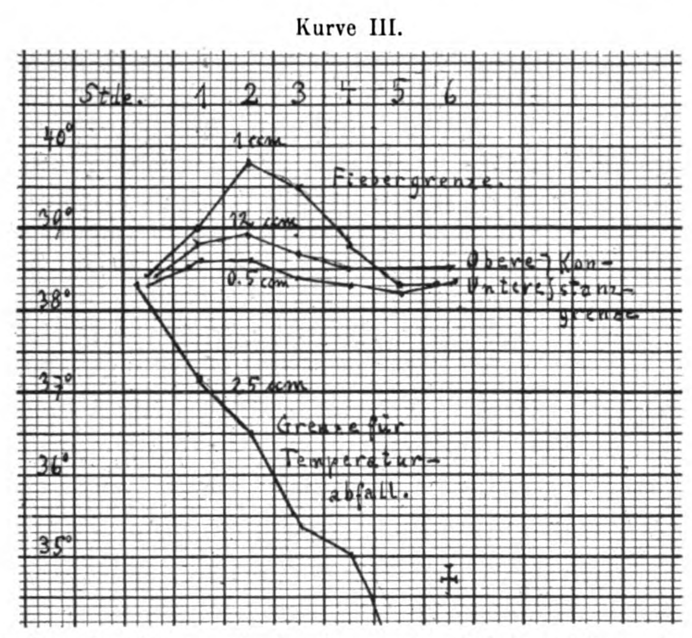
Nr.	Tag nach der Sensibilisierung	Reinjektionsmenge ccm Kaninchenserum	Temperatur in Stunden nach der Reinjektion							Bemerkungen
			0	1	2	3	4	5	6	
1	8	10 intrav.	38,4	38,3	38,3	38,4	38,4	38,3	—	Keine Erscheinungen. Präanaphylaktisch. Stadium
2	25	0.5 intrav.	38,3	38,6	38,6	38,4	38,3	38,2	38,3	Keine Erscheinungen.
3	30	1,0 intrav.	38,4	**39,0**	**39,8**	**39,5**	38,8	38,3	38,3	Tenesmus. Durchfall. Erbrechen. Etwas blutiger Schleim aus dem After.
4	39	12 intrav.	38,4	38,8	38,9	38,7	38,5	38,5	38,5	Schwere Anaphyl. Krämpfe. Blutiger Schleim aus dem After. Erbrechen. Durchfall.
5	52	25 intrav.	38,3	37,2	36,5	35,4	35,0	—	†	Krämpfe. Legt sich auf die Seite. Blutiger Schleim aus dem After. Erbrechen. Collaps. Exitus unter Temperaturabfall.

Wir sehen auch in diesen Versuchen wieder, dass eine Reinjektion einer Eiweissmenge, die im anaphylaktischen Stadium zu den schwersten Erscheinungen des Shocks und der Enteritis anaphylactica führt, im präanaphylaktischen Stadium weder die Temperatur noch das Allgemeinbefinden alteriert.

Die vier Grenzwerte verhalten sich in diesem Versuche ähnlich wie

im vorigen. Einige dazwischen liegende Dosen, die zu Fieberanstieg führten, habe ich der Uebersichtlichkeit halber forgelassen. Die graphische Darstellung auf Kurve III veranschaulicht das Verhalten der Temperatur.

Kurve III.



Verhalten der vier Grenzwerte der Temperatur bei der aktiven Anaphylaxie des Hundes.

Zur Erläuterung der Kurve verweise ich auf das bei den vorhergehenden Versuchen Gesagte. Sie bringt nur eine weitere Bestätigung der bereits mitgeteilten Ergebnisse.

Der Obduktionsbefund ergab auch in diesem Versuche das Bild der Enteritis anaphylactica, auf den schon das klinische Verhalten, der Tenesmus, das Erbrechen, der Durchfall, der Abgang blutigen Schleimes aus dem After hinwiesen. In allen meinen Versuchen konnte ich bei der typischen Anaphylaxie des Hundes den Befund der **Enteritis anaphylactica** mit grösster Regelmässigkeit erheben und die zuerst von Schittenhelm und Weichardt hierüber gemachten Angaben stets bestätigt finden.

Es erübrigt sich noch, auf die Unterschiede im Verlaufe des anaphylaktischen Fiebers bei Hunden und Meerschweinchen kurz einzugehen. Bei Meerschweinchen tritt der Temperaturanstieg nach der intravenösen Injektion des Antigens schnell ein und erreicht gewöhnlich schon nach einer Stunde seinen Höhepunkt. Auf dieser Höhe bleibt die Temperatur noch eine, seltener zwei Stunden. (Bei intraperitonealer Reinjektion hält sich die Temperatur länger auf der Höhe und beginnt erst nach drei Stunden wieder zur Norm zurückzukehren.) Bei Hunden dagegen erfolgt der Temperaturanstieg langsam und erreicht seinen Höhepunkt meist erst nach zwei Stunden. Die Rückkehr zur Norm ist selten vor sechs bis sieben Stunden erreicht; in einigen Versuchen mit grosser Reinjektionsdosis war erst nach 12 Stunden wieder die Normaltemperatur

vorhanden. Dabei zeigte sich eine weitgehende Abhängigkeit der Dauer des Fiebers von der Reinjektionsmenge, indem Reinjektionsmengen an der unteren Grenze für Temperaturanstieg (0,5 bis 1 ccm) geringeres und kürzer dauerndes Fieber auslösten als Reinjektionsmengen, die sich schon der oberen Konstanzgrenze nähern (6 bis 15 ccm).

Zur Erklärung dieser Unterschiede muss ich auf meine eingangs angeführte Arbeit verweisen. Ich konnte in ihr zeigen, dass zwischen dem Blutserum des Hundes und dem des Meerschweinchens ein grosser Unterschied im Komplementgehalte besteht. Und zwar enthält das Serum des Meerschweinchens etwa 5 mal mehr Komplement als das des Hundes. Infolge dessen ist das Meerschweinchenserum imstande, parenteral eingeführte Eiweisskörper sei es mit Komplement allein, sei es mit Ambozeptoren und Komplement zusammen sehr viel rascher und ergiebiger abzubauen als das Hundeserum. Diese Differenzen drücken sich auch in der Höhe der Reinjektionsmengen aus, die bei beiden Tierarten zur Erzeugung des anaphylaktischen Fiebers, des Temperaturabfalls oder des tödlichen Shocks notwendig sind. So beträgt die fiebererregende Grenzdosis für Pferdeserum (intraperitoneal) bei überempfindlichen Meerschweinchen nur 0,005 ccm, bei Hunden für Kaninchenserum (intravenös), das ebenfalls keine primäre Toxizität besitzt[1]), 0,5 ccm; die entsprechenden Mengen für Temperaturabfall sind 0,5 und 25 ccm.

Es ist einleuchtend, dass beim Hunde diese sehr viel höheren intravenös einverleibten Eiweissmengen bei langsamem Abbau eine sehr viel grössere Menge anaphylaktisch wirkender Spaltprodukte liefern und daher auch höheres und länger anhaltendes Fieber und stärkere anaphylaktische Allgemeinerscheinungen erzeugen, als das im Meerschweinchenversuche möglich ist.

Wenn demnach auch die Anaphylaxie des Hundes den Besonderheiten dieser Tierart entsprechend sich in manchen Zügen von der des Meerschweinchens unterscheidet, so halte ich es doch für das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchungen, die grundsätzliche Uebereinstimmung namentlich im Verhalten der Temperaturveränderungen und ihrer vier Grenzwerte sowie bei der Prä- und Antianaphylaxie festgestellt zu haben.

II. Der Einfluss der aktiven Anaphylaxie auf die Temperatur bei Kaninchen.

In den folgenden Versuchen an Kaninchen wurde sowohl die Sensibilisierung als auch die Reinjektion stets auf intravenösem Wege ausgeführt. Als artfremdes Eiweiss wurde Eierweiss und Menschenserum benutzt.

Kaninchen I. 1800 g. 16. 5. 10 ccm Eierweiss intravenös. Ueber die Reinjektionen gibt die folgende Tabelle Aufschluss.

1) Die Versuche an Meerschweinchen mit Hammelserum, das bei der Reinjektion 100 bis 10000 fach niedrigere Grenzwerte für die Einwirkung auf die Temperatur zeigt als das ungiftige Pferdeserum, können hier wegen der Toxizität des Hammelserums für Meerschweinchen nicht zum Vergleich herangezogen werden.



Tabelle VI.

Aktiv anaphylaktische Temperaturänderungen beim Kaninchen (Eierweiss).

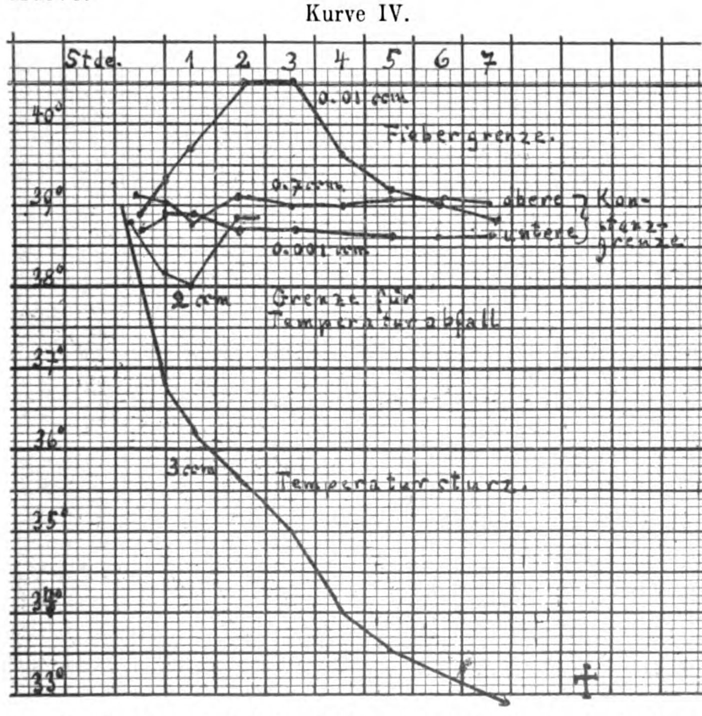
Nr.	Tag nach der Sensibilisierung	Reinjektionsmenge ccm Eierweiss	Temperatur in Stunden nach der Reinjektion								
			0	1/2	1	2	3	4	5	6	7
1	30	0,001	38,7	38,9	38,9	38,7	38,7	—	38,6	—	38,6
2	32	0,005	38,6	38,9	39,4	39,4	39,2	38,9	38,6	—	38,7
3	35	0,01	38,9	39,3	39,7	**40,5**	**40,5**	39,6	39,2	39,0	38,8
4	36	0,05	38,7	39,2	39,3	39,7	**40,0**	—	39,1	—	38,8
5	37	0,1	39,0	39,2	39,4	39,7	39,5	39,0	39,0	39,0	—
6	38	0,3	38,5	39,0	39,4	39,4	39,2	—	38,7	38,7	38,6
7	39	0,7	39,1	39,0	38,8	39,1	39,0	39,0	39,1	—	—
8	40	2	38,7	38,2	38,0	38,7	38,6	38,7	38,7	—	—
9	42	3*)	39,0	**36,8**	**36,2**	**35,6**	**35,0**	**34,0**	**33,5**	—	**33,0**

*) Anaphylaktischer Shock. Krämpfe. Springt in die Luft. Beschleunigte Atmung. Ungerinnbarkeit des Blutes an der Injektionsstelle. Liegt auf der Seite. Exitus in der Nacht.

Wir sehen also auch in diesem Versuch wieder das gleiche Verhalten: bei 0,001 ccm normale Temperatur (Untere Konstanzgrenze), bei 0,005 ccm schon geringer Temperaturanstieg, der jedoch erst bei 0,01 ccm die Grenzen der Norm überschreitet. Von da an nimmt die Höhe des Temperaturanstieges und seine Dauer ab, bis bei 0,7 ccm die obere Konstanzgrenze erreicht ist. Auf Injektion von 2 ccm erfolgt ein geringer Temperaturabfall von kurzer Dauer, während 3 ccm den tödlichen anaphylaktischen Shock mit allen klassischen Symptomen zur Folge hatte, von denen namentlich der Temperatursturz sehr ausgeprägt war.

Das Verhalten der vier Temperaturgrenzwerte veranschaulicht die folgende Kurve.

Kurve IV.



Verhalten der vier Grenzwerte bei der aktiven Anaphylaxie des Kaninchens (Eierweiss).



Kaninchen II. 1900 g. Sensibilisiert am 19. 6. 5 ccm Menschenserum intravenös.

Bei diesem Tier wurde mit den Reinjektionen früher begonnen. Die Tabelle zeigt das Verhalten der Temperatur.

Tabelle VII.

Aktiv anaphylaktische Temperaturveränderungen beim Kaninchen.

(Menschenserum.)

Nr.	Tag nach der Sensibilisierung	Reinjektionsmenge ccm Menschenserum	Temperatur in Stunden nach der Reinjektion								
			0	1/2	1	2	3	4	5	6	8
1	19	0.001	39,0	39,0	39,2	39,2	39,1	39,1	—	—	—
2	19	0.005	39,2	39,4	39,4	39,7	39,7	39,7	39,0	—	—
3	20	0,008	39,7	39,8	39,8	39,7	39,7	39,7	—	—	—
4	21	0,02	39,5	39,8	39,8	**40.2**	39,3	39,3	38,9	38,9	—
5	22	0,05	39,4	**40.0**	**40,4**	**40.7**	**40,7**	**40,9**	**40.3**	**40,0**	38.9
6	24	1	39,0	38,7	39,0	39,2	39,0	39,3	—	—	—
7	26	4*)	39,1	37,5	36,4	35,0	†				

*) Anaphylaktischer Shock. Krämpfe. Atembeschleunigung. Ungerinnbarkeit des Blutes an der Injektionsstelle. Exitus nach 3 Stunden.

Auch in diesem Versuch tritt uns das gleiche Verhalten der Temperatur entgegen wie in den vorhergehenden. Die Grenzwerte sind auf der folgenden Kurve veranschaulicht.

Kurve V.

Verhalten der Temperaturwerte bei der aktiven Anaphylaxie des Kaninchens.

(Menschenserum.)

Kaninchen III. 1850 g. 12. 7. sensibilisiert mit 5 ccm Menschenserum intravenös. Keine Temperaturveränderung.

Mit den Reinjektionen wurde in diesem Versuch bereits am Ende

des präanaphylaktischen Stadiums ganz zu Beginn der Anaphylaxie begonnen.

Tabelle VIII.

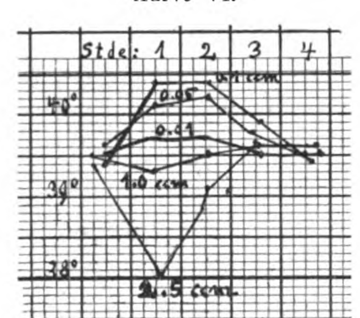
Temperaturveränderungen im Beginn des anaphylaktischen Stadiums.

Nr.	Tag nach der Sensibilisierung	Reinjektionsmenge ccm Menschenserum	Temperatur in Stunden nach der Reinjektion				
			0	1	2	3	4
1	11	0,01	39,5	39,7	39,7	39,5	39,4
2	11	0,05	39,6	**40,1**	**40,2**	39,8	39,5
3	12	0,05	39,4	**40,1**	**40,1**	39,2	39,2
4	12	0,1	39,4	**40,4**	**40,4**	39,9	39,5
5	13	1,0	39,5	39,3	39,5	39,6	39,5
6	14	2,5	39,4	38,0	39,1	39,6	39,6

Die Reinjektionen fallen bei diesem Tiere auf einen kurzen Zeitraum in den Beginn des anaphylaktischen Stadiums; es wurden manchmal zwei Versuche an einem Tage gemacht.

Die Temperaturschwankungen sind nicht so ausgeprägt wie bei voll entwickelter Anaphylaxie (20.—30. Tag), treten aber doch deutlich hervor, wie auch die folgende Kurve zeigt.

Kurve VI.



Verhalten der Temperatur bei Reinjektionen im Beginn des anaphylaktischen Stadiums.

Kaninchen VI. 1900 g. 8. 10. Sensibilisiert mit 7 ccm Menschenserum intravenös.

Bei diesem Tier wurde nur die optimale Fiebermenge bestimmt, da es zu Stoffwechselversuchen benutzt werden sollte. Leider starb es kurz nach Beendigung der Vorversuche. Die Temperaturen waren die folgenden:

Tabelle IX.

Bestimmung der optimalen Fieberdosis beim anaphylaktischen Kaninchen.

Nr.	Tag nach der Sensibilisierung	Reinjektionsmenge ccm Menschenserum	Temperatur in Stunden nach der Reinjektion							
			0	1/2	1	2	3	4	5	6
1	16	0,1	39,0	39,2	39,2	39,0	39,0	38,8	—	38,2
2	18	0,05	39,8	**40,1**	**40,2**	39,8	39,8	39,8	39,8	—
3	20	0,01	39,4	**40,2**	**40,7**	**40,2**	39,5	39,4	39,4	—
4	21	0,005	39,2	39,2	39,8	39,2	39,2	39,2	—	—

Eine graphische Veranschaulichung dieses Versuches erübrigt sich, da er nur bereits Gesagtes bestätigt. Bemerkenswert ist das nahe Zusammenliegen der unteren und oberen Konstanzwerte und die relative Beschränktheit der Fieberzone.

Kaninchen VII. 1800 g. 8. 10. Sensibilisiert mit 5 ccm **Menschenserum** intravenös. Die Reinjektionen geschahen im Stadium der voll ausgebildeten Anaphylaxie.

Tabelle X.

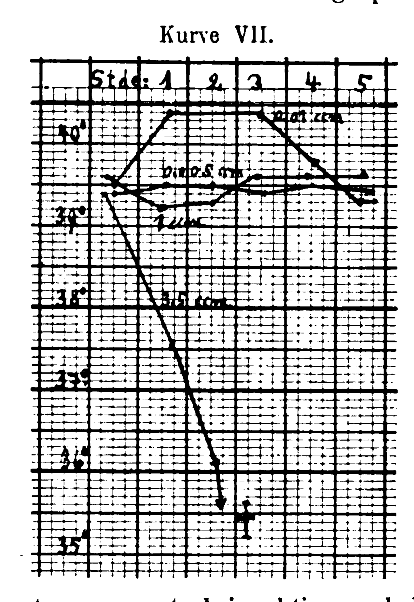
Verhalten der Temperatur beim aktiv anaphylaktischen Kaninchen (Menschenserum).

Nr.	Tag nach der Sensibilisierung	Reinjektionsmenge ccm Menschenserum	Temperatur in Stunden nach der Reinjektion					
			0	1	2	3	4	5
1	17	0,005	39,4	39,5	39,5	39,4	39,5	39,4
2	18	0,01	39,5	**40,4**	**40,4**	**40,4**	39,8	39,3
3	20	0,05	39,6	**40,0**	39,9	39,4	39,4	—
4	21	0,1	39,8	**40,4**	**40,0**	**40,0**	39,8	
5	22	1,0	39,6	39,2	39.3	39,6	39,6	39,6
6	23	3,5*)	39,4	37,5	36,0	†		

*) Krämpfe. Springt in die Luft. Legt sich auf die Seite. Collaps. Exitus.

Die vier Hauptwerte habe ich in Kurve VII graphisch zusammengestellt.

Kurve VII.



Verhalten der Temperaturgrenzwerte beim aktiv anaphylaktischen Kaninchen.

Ueberschauen wir die Versuche am aktiv anaphylaktischen Kaninchen, so fällt als deren wichtigstes Ergebnis die grundsätzliche Uebereinstimmung des Verhaltens der Temperatur und ihrer vier Grenzwerte mit dem beim Meerschweinchen und beim Hunde beobachteten Verhalten auf. Daneben zeigen sich jedoch auch eine Reihe von Eigentümlichkeiten, die die Anaphylaxie des Kaninchens charakterisieren.

Der Verlauf der Temperatursteigerung steht etwa in der Mitte zwischen der des Hundes und der des Meerschweinchens. Die Temperatur

erreicht meist schon in der ersten Stunde, zuweilen erst in der zweiten ihren höchsten Stand und nähert sich mit wenigen Ausnahmen in der vierten Stunde schon wieder der Norm. Dabei sind die Temperaturdifferenzen keine so hohen wie beim Hunde, sie betrugen in sieben Fällen weniger als 1° (0,4—0,9°) und in fünf Fällen 1,0—1,6°. Beim Hunde dagegen stieg die Temperatur in allen Fällen um mindestens 1—1,5°, zweimal um 2 und 2,2°.

Die Grenzwerte für den Temperaturanstieg liegen beim Kaninchen im allgemeinen innerhalb einer engen Zone. Die untere Konstanzgrenze liegt bei etwa 0,005—0,01 ccm, die Fiebergrenze bei 0,01 bis 0,1 ccm[1]), die obere Konstanzgrenze bei 0,3—1 ccm, die Grenze für Temperaturabfall, der meist mit dem tödlichen Shock verbunden ist, bei 2,5—3,5 ccm.

Die Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks bei Kaninchen bestehen in Krämpfen, Luftsprüngen, beschleunigter Atmung, Ungerinnbarkeit des Blutes an der Injektionsstelle und zunehmendem Temperaturabfall.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

I. **Hunde** lassen sich durch subcutane, intraperitoneale oder intravenöse Vorbehandlung mit artfremdem Eiweiss (Serum) sensibilisieren. Der Zustand der Anaphylaxie entwickelt sich vom 10. bis 13. Tage ab. In der Zwischenzeit, dem präanaphylaktischen Stadium, verhalten sie sich gegenüber Reinjektionen wie normale Tiere.

Bei anaphylaktischen Hunden führt die subcutane Reinjektion weder zu allgemeinen Erscheinungen der Anaphylaxie noch zu nennenswerten Aenderungen der Temperatur.

Die intravenöse Reinjektion führt je nach der Reinjektionsmenge zu Fieber oder zu Temperaturabfall. Die Fiebergrenze liegt bei 0,5—1,0 ccm, die Grenze für Temperaturabfall bei etwa 25 ccm Serum. Dazwischen findet man eine Zone, bei der die Temperatur trotz schwerster anaphylaktischer Allgemeinerscheinungen nicht nennenswert beeinflusst wird, in der sich Temperaturanstieg und -abfall die Wage halten. Diese obere Konstanzgrenze liegt etwa bei 15 ccm. Unterhalb der Fiebergrenze liegende Serummengen lassen sowohl die Temperatur wie das Allgemeinbefinden unbeeinflusst (untere Konstanzgrenze).

Das **Fieber** erreicht bei der aktiven Anaphylaxie der Hunde seinen Höhepunkt in der zweiten Stunde. Es wurden hier Werte von 40,0° und darüber gefunden. Seine Dauer hängt in gewissem Masse von der Grösse der Reinjektionsdosis ab und beträgt vier bis acht Stunden.

Die Unterschiede zwischen dem Verlauf des aktiv anaphylaktischen Fiebers bei Hunden und bei Meerschweinchen erklären sich zum grossen Teil aus dem verschiedenen Komplementgehalte des Blutserums dieser beiden Tierarten und der Verschiedenheit der zum Temperaturanstieg führenden Reinjektionsdosen.

1) In einigen Fällen reicht sie jedoch, wie weitere Versuche gezeigt haben, noch höher hinauf (bis zu 1 ccm).



Die anaphylaktische Vergiftung äussert sich beim Hunde schon bei der Reinjektion mittlerer Eiweissmengen, die zu Fieber führen, in Erbrechen, Durchfall, Tenesmus und Abgang blutigen Schleimes aus dem After. Der anaphylaktische Shock setzt mit Krämpfen ein, dazu kommt starke Benommenheit, Blutdrucksenkung, Erbrechen, Durchfall Abgang blutigen Schleimes und Temperatursturz. Bei der Obduktion findet man alle Organe unverändert mit Ausnahme des Magendarmkanals, der das Bild der von Schittenhelm und Weichardt beschriebenen Enteritis anaphylactica zeigt.

II. **Kaninchen** lassen sich gleichfalls durch Vorbehandlung mit artfremdem Eiweiss sensibilisieren. Das präanaphylaktische Stadium dauert bei intravenöser Sensibilisierung etwa 10—12 Tage. Voll ausgebildet ist die Anaphylaxie jedoch erst in der dritten Woche. Im präanaphylaktischen Stadium verhalten sich vorbehandelte Kaninchen gegenüber einer Reinjektion reaktionslos, erst am Ende des präanaphylaktischen Stadiums kann man durch Reinjektion Temperatursteigerungen erzielen.

Die vier Temperaturgrenzwerte lassen sich auch beim Kaninchen ebenso wie beim Hunde feststellen. Sie liegen meist innerhalb einer engen Zone. Die untere Konstanzgrenze befindet sich bei 0,005 bis 0,01 ccm, die Fiebergrenze bei 0,01—0,1 ccm (in einigen Fällen reicht sie auch höher), die obere Konstanzgrenze bei 0,3–1,0 ccm, die Grenze für Temperaturabfall bei 2,5—3,5 ccm.

Das anaphylaktische **Fieber** der Kaninchen steht in seinem Verlauf etwa in der Mitte zwischen dem bei Hunden und bei Meerschweinchen beobachteten Verlauf. Die Temperatur erreicht in der ersten, manchmal erst in der zweiten Stunde ihr Maximum und kehrt gewöhnlich in der vierten Stunde zur Norm zurück. Der Temperaturanstieg ist beim Kaninchen durchweg viel geringer als beim Hunde und überschreitet nur in kaum der Hälfte der Fälle 1°, während beim Hunde Steigerungen bis zu 2° und darüber beobachtet wurden.

Die Injektion von Eiweissmengen, die unterhalb der Grenze für Temperaturabfall liegen, führt im Gegensatz zu der Wirkung beim Hunde zu keinerlei Allgemeinerscheinungen. Erst untertödliche und tödliche Reinjektionsmengen rufen beim Kaninchen den anaphylaktischen Shock hervor, der sich in Krämpfen, Luftsprüngen, beschleunigter Atmung, Ungerinnbarkeit des Blutes und zunehmendem Temperatursturz äussert.

Als das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchungen an Hunden und Kaninchen betrachte ich die Feststellung der **grundsätzlichen Uebereinstimmung der verschiedenen Tierarten in den anaphylaktischen Reaktionen, namentlich im Verhalten der Temperatur und ihrer Abhängigkeit von der Menge des parenteral abgebauten Eiweisses.** Damit ist zugleich die **allgemeine biologische Bedeutung** dieser Tatsachen gesichert.



IV.

Aus der II. medizinischen Universitätsklinik zu Berlin
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus).

Experimentelle Beiträge zur neueren Leukämietherapie.

Von

Prof. Dr. **A. Pappenheim.**

(Hierzu Tafel I.)

Einleitung.

Einer der interessantesten Abschnitte der Pathologie ist das Kapitel der Leukämie.

Wie die ganze moderne Hämatologie sozusagen auf dieses Kapitel zugeschnitten ist und von ihm immer wieder von neuem angeregt und befruchtet wird, so bemühen sich auch ausser Bacteriologie und Toxicologie die Klinik, experimentelle Pathologie und Therapie um die Klärung dieses noch absolut dunklen Gebietes.

Das Wesen der leukämischen Affektion besteht wie bekannt in einer blinden unlimitierten und daher dysteologischen (nicht reaktiven) hyperplastischen Wucherung hämopoëtischen Gewebes.

Diese Wucherung ihrerseits besteht in schrankenloser Vermehrung der Stammzellen des hämopoëtischen Gewebes, zugleich mit differentieller Umbildung derselben zu reifen hämocytoblastischen Parenchymgewebszellen, ja sogar unter Umbildung dieser auch zu reifen Blutzellen, also in einer wirklichen echten Hyperplasie aller parenchymatösen hämopoëtischen Gewebsbestandteile; indessen ist die differentielle Umbildung zu reifen Gewebs- und weiter zu Blutzellen doch geringer als die wuchernde Vermehrung der unreifen Stammzellen; und je akuter der Prozess verläuft, desto mehr tritt die Differenzierung hinter der Wucherung zurück[1]) (Pappenheim), so dass in den perakuten Leukämieformen reife Gewebs- und Blutzellen nur ganz vereinzelt gefunden werden, dafür aber eine fast ausschliessliche Vermehrung unreifer Stammzellen [sogen. Entdifferenzierung[2])].

Eine weitere Eigentümlichkeit der leukämischen und ihr verwandten stärker infiltrativ wachsenden Affektionen (Chlorome, Myelome, Lymphosarkome Kundrat) ist einmal ihre Beschränkung auf den hämopoëtischen Apparat, ferner das diffuse Ergriffensein desselben, so dass man heutzutage nach dem Vorschlage des Autors[3]), dem sich besonders Naegeli

1) cf. Pappenheim, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47. S. 52. — Alfred Wolf, ebenda. Bd. 45. — L. Michaelis, ebenda. Bd. 45. — Klieneberger, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 49. — Carl, Medizinische Klinik. 1910. — Steffler, Deutsches Arch. f. klin. Medizin. Bd. 106.

2) Ueber die Stellung der akuten Leukämie usw. Fol. haem. 1907. Bd. 4. S. 11, 14, 330

3) Ebenda.



angeschlossen hat[1]), die leukämischen Affektionen als „generalisierte Systemerkrankungen“ bezeichnet.

Drittens ihr mehr oder weniger stark infiltratives Wachstum, welches besonders stark bei den oben letztgenannten hierhergehörigen Affektionen, den Lymphosarkomatosen, den Myelomen und Chloromen ausgeprägt ist. Dass diese mit den eigentlich leukämischen Affektionen trotzdem eng verwandt und keine echten Tumoren sind, wird durch mindestens histologische Uebergänge erwiesen. Die Myelome zeigen alle Uebergänge zur sogen. medullären Pseudoleukämie (aleukämische medulläre Lymphadenie), Baumgarten, Runeberg, Senator, Domarus, Rubinstein). Die Chlorome, welche allein Sternberg allerdings wegen ihres infiltrativen Wachstums als Leukosarkomatosen auffasst, gehen vielfach mit leukämischer Alteration des Blutes und Charcot-Leydenscher Kristallbildung einher. Und schliesslich verlaufen gelegentlich auch die Lymphosarkomatosen blutleukämisch, wie durch gewisse klassische Fälle z. B. von Straus-Virchow[2]) bewiesen wird.

Es sind diese leukämischen Sarkoidgeschwülste also keine echten Sarkome mit Bildung anaplasierter echter metastasierender Tumorzellen, sondern sie sind nur eine besondere Erscheinungs- und Manifestationsart der leukämischen Affektionen und eng zu ihnen gehörig als sarkoleukämische Affektionen. Durch sie aber haben die Leukämien ihre gewissen Beziehungen auch zu den echten „Malignomen“.

Während wir über die Histologie, die cytologischen Befunde, den klinischen Verlauf dieser Erkrankungen im grossen und ganzen wohl unterrichtet sind, ist absolut dunkel die Aetiologie.

In gewisser Hinsicht Beziehungen mit den echten malignen Tumoren zeigend, verhalten sie sich in anderer Hinsicht auch wieder recht ähnlich mit den generalisierten Infektionsgranulomen des hämopoëtischen Apparates, wie der Lymphdrüsentuberkulose und der ihr verwandten sogen. Lymphogranulomatosis. Die Verwandtschaft[3]) mit den malignen Tumoren ist abgesehen von der gleichen Beeinflussbarkeit durch Arsenikalien und Röntgenstrahlen gegeben durch das Schrankenlose der Wucherung als solcher, bei der sogar die differentielle Zellumwandlung zu funktionstüchtigen Zellen unter der Akuität des Prozesses leidet; allerdings kommt es nicht zur Bildung rassenfremder echter morphologisch, biologisch anaplasierter Tumorzellen; was bei der Entdifferenzierung entsteht, sind schliesslich mindestens in morphologischer und wohl auch zellbiologischer

1) Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1908.

2) Charité-Annalen. Bd. XXIII. 1898.

3) Namhafte Pathologen wie Banti (Zeitschr. f. Path., 1904) und Ribbert (Deutsche med. Wochenschr., 1907) betrachten sogar die Leukämie direkt für einen sarkomatös metastasierenden Prozess.

Uns scheint das zu weit gegangen; höchstens kann man sagen, dass die leukämischen Affektionen am hämopoëtischen Apparat ein Aequivalent für jene blastomatösen Vegetationen sind, die am sonstigen mesenchymatischen Stroma durch die Sarkome repräsentiert werden. Auch hier gibt es Unterschiede. Die Endotheliome nehmen ebenso unter den Sarkomen eine Sonderstellung ein, wie die Cancroide unter den epithelialen Carcinomen.



Hinsicht normale Körpergewebszellen, also normale hämocytoblastische Elemente, nur im unreifen Zustande.

Eine solche unreife Gewebszelle verhält sich zur reifen Gewebs- und schliesslich zur Blutzelle, wie die Spermatogonie zur Spermatide und schliesslich zur Spermie

Auch die angeblichen lymphatischen Leukosarkomzellen Sternbergs und die Zellen der Kundratschen Lymphosarkome sind schliesslich als von nicht-tumoröser Natur erkannt und nur als unreife normale Myeloidzellen bezw. Lymphocyten nachgewiesen worden[1]). Auch darin unterscheiden sich die hierhergehörigen Prozesse von echten malignen Tumoren, dass wahre Metastasen, Propagation des Prozesses durch sekundäre Zellverschleppung nicht beobachtet wird[2]) auch bei der sogen. Kundratschen Lymphosarkomatose scheinen echte Metastasen einwandfrei noch nicht nachgewiesen zu sein. Vielmehr metastasiert hier, wie bei den infektiösen Prozessen, der ursächliche hyperplastische Reiz als solcher, die unbekannte externe Noxe, sodass es sich nur um eine Multiplizität von Primärwucherungen handelt.

Dagegen ist bei diesen Prozessen durchweg ein geringeres, bei einem Teil der hierher gehörigen Erkrankungen sogar ein äusserst stark infiltratives und aggressives Wachstum, ganz wie bei den echten bösartigen Sarkomen, beobachtet worden (Lymphosarkome, Leukosarkome, Chlorome, Myelome), sodass man hier sogar vielfach von einem Uebergang in echte Malignität spricht und die infiltrativ wachsenden Prozesse als sarkoleukämisch bezeichnet[3]).

Man könnte auf den Gedanken kommen, dass es eine Besonderheit der Parenchymzellen des hämopoëtischen Apparates, also der Stamm- und Mutterzellen der Blutzellen sei, nicht in echter Weise maligne (zur Metastasenfähigkeit) zu entarten, sondern sozusagen auf halber Stufe biologischer Malignität stehen zu bleiben, derart, dass die Zellen zwar schrankenlose Fortpflanzungsfähigkeit und infiltrative Aggressivität erlangen, nicht aber die Befähigung zur echten Metastasenbildung. Demgegenüber würde es sich, im Gegensatz zu diesen Sarkoleukämien und Lymphosarkomen des Gewebsparenchyms, bei den echten Lymphdrüsensarkomen, den primären Sarkomen, ausgehend von den stromatischen Reticulum- und Endothelzellen, um echte Sarkome handeln. Es wären also die den leukämischen Parenchymerkrankungen verwandten Lymphosarkome zu trennen von den primären stromatischen Drüsensarkomen und den sekundären Sarkomen im Lymphdrüsengewebe, ebenso wie die primären Myelome von den primären und sekundären Myelosarkomen.

Wenn die Unfähigkeit zur echten tumorösen Entartung eine Besonderheit der Parenchymzellen des homopoëtischen Apparates wäre, dann würden derartige leukämische und verwandte Erkrankungen hier

1) Pappenheim, Folia. IX. Archiv. 1910. — Graetz, Zieglers Beitr. Bd. XIX.

2) Zwar wird von mehreren Forschern (Helly, Ziegler, früher Ehrlich) die myeloide Umwandlung der Milz auf colonisierende Innidation metastasenartig verschleppter normaler Knochenmarkzellen bezogen.

3) cf. Hierzu die zusammenfassenden und übereinstimmenden Berichte von v. Domarus u. A. Herz. Fol. haematol. Bd. XIII. 1912.

sozusagen das Aequivalent der tumorösen Erkrankung anderer Körperzellen vorstellen, und es würde hier vielleicht eine gute Handhabe gegeben sein, dem Wesen und der Aetiologie der echten Tumoren auf die Spur zu kommen. Mehren sich doch gewisse Indizien, dass es sich bei den echten Tumoren um den Coeffekt zweier Faktoren handelt, einer spezifischen internen tumorösen Disposition der Körperzellen, der wahren eigentlichen Ursache der Tumorbildung, bedingt durch Anlage, Vererbung, erworbene Veranlagung, Störung der internen Sekretionsverhältnisse, wie Alter usw., und eines zweiten äusserlichen unspezifischen, bloss auslösenden, occasionellen Momentes, wie chronische Reize mechanischer, chemischer, radiologischer, toxischer und infektiöser Natur. (Paraffinkrebs, Pfeifenkrebs, Röntgenkrebs.)

Wenn es sich aber bei der Tumorgenese wirklich um den Coeffekt zweier Faktoren handeln sollte, deren einer die völlig unbekannte interne Disposition wäre, dann allerdings müsste bis jetzt die experimentelle Forschung nach künstlicher Erzeugung maligner Primärtumoren durch Applikation verschiedenster unspezifischer äusserer Reize scheitern. An der vorhandenen ätiologischen Mitwirkung auch äusserer Reize können indes aber selbst die strengsten Anhänger der Cohnheim-Ribbertschen Theorie nach den überzeugenden älteren Beobachtungen Virchows (Paraffinkrebs, Pfeifenkrebs, Oesophagus-Säuferkrebs) und den neuesten Beobachtungen von Röntgencarcinomen wohl kaum zweifeln. Wie zuerst B. Fischer durch seine schönen Untersuchungen mit Scharlachöl dargetan hat und Borst und seine Schüler (Schmincke) später weiter ausgeführt und bestätigt haben, scheinen die sogen. „Attrexine", welche nach Fischer eine atypische Wucherung der Epithelzellen zur Folge haben, gewisse lipoidlösliche Stoffe von äusserst schwachem Reizvermögen zu sein, ähnlich wie I. Löb in seinen berühmten cytologischen Studien eine feinste partielle Lipolyse oder lipatische Andauung der Lipoide der Zellmembran als einleitende Ursache der Lokomobilität und Zellteilung erkannt hat. Dass unter solchen Umständen gelegentlich auch infektiöse Noxen von äusserst schwachem Reizvermögen bei chronischer Wirkung auf einen dazu disponierten Organismus tumoröse Wucherung auslösen können, kann a priori nicht von der Hand gewiesen werden.

Wie aber bei der experimentellen Verpflanzung von Tiertumoren ein äusserst grosses Versuchsmaterial zur Verfügung stehen muss, um in einem gewissen Prozentsatz unter hunderten von Versuchstieren ein Angehen des Transplantates bei dazu prädisponierten Individuen zu erzielen, so werden auch bei der experimentellen Erzeugung von Primärtumoren die entsprechenden Versuche mit einer externen Ursache an einem viel grösseren Versuchsmaterial wie bisher und mit toxisch viel abgeschwächteren Ursachen vorgenommen werden müssen.

Erwähnt sei jedenfalls, dass der berühmte Rattentumor von Jensen, seiner histologischen Natur nach ein Sarkom, der in seiner Descendenz auch heute noch in hunderten von Laboratorien fortgezüchtet wird, primär von Jensen selbst ursprünglich zufällig durch ein säurefestes Stäbchen erzielt worden war.

Ob nun aber die Anschauung, dass die leukämischen Affektionen mit

den malignen Affektionen gewisse Verwandtschaft haben, im Laufe der Zeit weitergestützt oder erschüttert werden wird, die Ansicht, dass die leukämischen Prozesse mit den entzündlich infektiösen Prozessen gewisse Beziehungen teilen, wird heute wohl von der Mehrzahl der massgebenden Pathologen geteilt.

Es gibt nämlich auch nachweislich infektiöse Prozesse, die wie die leukämischen Affektionen auf den hämopoëtischen Apparat elektiv beschränkt sind, hier in Form ebenfalls einer Systemerkrankung und ebenfalls in einer Multiplizität von Primärherden bestehen, und schliesslich ebenfalls einen abortiven Ansatz zum Uebergang in histologische Malignität durch atypisches Wachstum erkennen lassen. Es sind das die generalisierte Lymphknotentuberkulose und die Lymphogranulomatose Sternbergs. Beide histologisch und gewebsbiologisch (verschiedenes Verhalten gegen Tuberkulinreaktion) mehr oder weniger different, haben das gemeinsam, dass bei ihnen ein ätiologisches Agens nachgewiesen ist, bei der Tuberkulose der Kochsche Bacillus, auch in der grampositiven granulären Form von Much; bei der Lymphogranulomatose ebenfalls säurefeste Stäbchen, vorläufig noch unbekannter Natur (Dietrich, Hirschfeld, Arndt, Oskar Meyer), die ebenfalls in granulärer gramfester Modifikation vorkommen (Eugen Fränkel und Much). Obwohl auch bei ihnen Uebergänge zu infiltrativem Wachstum beobachtet worden sind, die man als Uebergänge zu Lymphdrüsensarkom (fälschlich Lymphosarkom) glaubte deuten zu sollen (Yamasaki, Dietrich), so ist doch ihnen, im Gegensatz zu den leukämischen Affektionen, eigentümlich die Mitbeteiligung des Stroma (Fibroblasten, Plasmazellen, Epitheloidzellen, endotheliogene Megakaryocytoidzellen), welche gemeinhin den reaktiven entzündlich granulierenden Prozessen eigentümlich ist. Die Verwandtschaft der leukämischen Affektionen mit diesen letzteren Prozessen wird dadurch noch grösser, dass einmal auch bei letzteren gelegentlich chloromatöse Verfärbung zur Beobachtung gelangt (Benda), die sich sonst nur bei den leukämischen Affektionen findet; dass andererseits auch bei den leukämischen Prozessen Ausgänge in Fibrose und Knochensklerose zur Beobachtung kamen [Heuck, v. Baumgarten, M. Askanazy[1]), Webb[2])], welche eine Art Ausheilungsprozess anzeigen und das Vorhandensein reaktiver Vorgänge als wahrscheinlich nahe legen. Dass ferner der auf die symmetrischen Gesichtsdrüsen beschränkte Morbus Miculicz oft chloromatös und hier bald rein parenchymatös-lymphocytomatös, bald mehr stromatisch-granulomatös in die Erscheinung tritt. Vor allem aber, dass nicht nur bei den aleukämischen Myelomen und Myelolymphomen, sondern auch bei den echten Leukämien plasmocytäre Formen beschrieben sind, wobei zu bemerken ist, dass Plasmazellen ja gelegentlich auch schon im normalen hämopoëtischen Gewebe gefunden wurden (durch Einwirkung „noch physiologischer" Reizungen), dass ihre massenhafte Vermehrung aber unbedingt entzündlicher Natur ist.

Ferner sind in einem gewissen Anfangsstadium die entzündlich granulierenden Affektionen durch blossen Rundzellreichtum ohne Fibro-

1) cf. Assmann, Zieglers Beiträge. 1907. Bd. 41.
2) Webb, Dissert. Breslau 1910/1911.



blastenbeteiligung (Virchows Indifferenzstadium) von den leukämischen reinen Parenchymaffektionen histologisch nicht zu unterscheiden, wie denn ja auch zurzeit indifferente mesenchymatische Bindegewebszellen (Histiocyten) den echten Lmphocyten äusserst ähnlich sehen. Weiter kommen auch bei den leukämischen Affektionen, namentlich den akuten, ähnlich wie bei der Granulomatose, kleine Gewebsnekrosen vor; dazu kommt der klinisch fieberhafte Verlauf, der, ebenso wie den granulierenden und tuberkulösen Prozessen, den leukämischen Affektionen, besonders in den akuten Fällen, eigentümlich ist, wie denn die hier oft bestehende hämorrhagische Diathese und begleitende Anämie auch sonst bei den verschiedensten Vergiftungen und Infektionen in gleicher Weise zur Beobachtung kommt. Sternberg hat in jüngster Zeit sogar direkt die akute Myeloblastenleukämie ihrer leukämischen Spezifizität zu entkleiden versucht. Es handele sich nicht um eine spezifisch infektiöse Form der Leukämie mit septischem Organbefund, sondern direkt um einen einfachen septischen Prozess (Streptokokken), um eine bei geeignetem dispositionellem Gewebsreaktionsvermögen[1]) blosse leukämoide Blutreaktion bei einfacher septischer Infektion; und auch schon Hansemann hatte verschiedentlich darauf hingewiesen, dass histopathologisch akute lymphatische Leukämien ein Bild darbieten nicht unähnlich dem mancher Typhusfälle[2]).

Dazu kommt, dass die myeloide Metaplasie und Erythroblastik bei myeloleukämischen Affektionen völlig die gleiche ist, wie bei anämisierender Intoxikation und Infektion, und dass bei akuten Leukämien die gleichen Vorgänge der Erythrophagie (Goodall) gefunden wurden, wie bei Typhus und gewissen Blutvergiftungen (Pyrodin, Pyrogallol usw.).

Nicht unwichtig dürfte auch der Umstand sein, dass in neuester Zeit bei histologisch tuberkulosefreien leukämischen Prozessen bacilläre Erreger spärlich, aber von einwandfreien Forschern nachgewiesen sind, namentlich säurefeste Stäbchen von Fränkel-Much, Coley-Ewing, Arndt, ebensowie auch in den echten Lymphosarkomen Kundrats Tuberkelbacillen gefunden sind von Ricker und Claus, und in jüngster Zeit besonders von Brandts[3]). Dazu kommt, dass Ellermann-Bang von der Hühnerleukämie berichten, dass ihnen die Uebertragung durch zellfreien Presssaft gelungen sei. Die Behauptung von Friedberger-Burckhardt indes, dass die Hühnerleukämie eine blosse Form der gewöhnlichen Hühnertuberkulose sei, dürfte mit Hirschfeld-Jacoby abzulehnen sein. Es spricht also vieles für die infektiöse Natur und Ursache der Leukämien, zumal, wenn die akuten und chronischen Leukämien zusammengehören. Offen bleibt die Frage, ob spezifische Erreger anzunehmen sind, oder unspezifische Erreger bei geeigneter Disposition des hämopoëtischen Affekts genügen.

Schliesslich besteht noch das Problem der Disposition.

Wie für die Tumorbildung, so wäre auch wohl für die Leukämieerkrankung die spezifische Disposition ein nicht zu vernachlässigendes

1) Sternberg, Wiener klin. Wochenschr.; siehe neuerdings auch Pribram-Stein, Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 49.

2) cf. Marcuse, Virchows Archiv. Bd. 160.

3) Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 14.



Moment. Denn wenn die Erreger der Leukämie nicht spezifisch, sondern septisch, oder in chronischen Formen artverwandt denen der infektiösen Granulome wären, so müsste es erklärt werden, warum in dem einem Fall neben der Parenchymwucherung auch noch stromatische Reaktion eintritt, im andern Fall aber ausbleibt.

Ein sehr merkwürdiges Moment, das die Hämatologie intensiv beschäftigt hat, ist ferner bei den Leukämien die strenge Differenzierung im Sinne des Dualismus. Entweder es erkrankt das lymphatische oder aber das myeloide Gewebe. Der früher in der Literatur gemeldete Uebergang myeloischer Formen in lymphocytäre [Wilkinson[1]), Malland[2]), Scott[3]), Hirschfeld[4])] ist von uns[5]) als Entdifferenzierung der myeloischen Wucherung in einseitige Lymphoidocytenwucherung, d. h. verminderte Umbildung der im Indifferenzzustand stehenbleibenden wuchernden Stammzellen unter zunehmender Akuität des Prozesses oder therapeutischer Massnahmen (Röntgenstrahlen) gedeutet und fast allgemein in diesem Sinne anerkannt worden [Naegeli, Klieneberger[6]), Steffler[7]), Jagic].

Auch die angeblichen Mischfälle, die Türk, Hirschfeld und besonders A. Herz[8]) beobachtet haben wollen, konnten bisher von uns noch immer zwanglos als Kombinationen der Hyperplasie des einen Gewebssystems mit blosser irritativer Reaktion des anderen gedeutet worden. So findet man gelegentlich bei lymphatischer Leukämie myeloide Metaplasie der Lymphsinus, und wohl auch umgekehrt bei myeloischer Hyperplasie rundzellig lymphocytäre Granulation der Milzkapsel.

Es ist diese strenge Elektion und Distribution auf zwei verschiedene Gewebssysteme bisher noch nicht hinreichend erklärt. Soll man annehmen, dass jede Leukämie ihren besonderen Erreger hat? Dann müsste man annehmen, dass der eine Erreger nur auf den einen Apparat, der andere nur auf den anderen abgestimmt ist. Oder soll man annehmen — was uns wahrscheinlicher scheint —, dass ein und derselbe Erreger beide Gewebe in Hyperplasie versetzen kann? Je nach seiner Virulenz oder dem Grade seiner Toxizität würde bald das eine, bald das andere Gewebe in Reaktion versetzt werden, wie denn auch der Tuberkelbazillus oder der Typhuserreger je nach der Reaktionsempfindlichkeit der Gewebe bald an der einen Stelle Eiterung, an der anderen Lymphombildung bezw. Granulombildung hervorruft. Je reizender die Noxe, desto eher reagieren die Zellen des Myeloidgewebes, je abgeschwächter und mitigierter, um so eher die Lymphzellen, deren Reaktionskraft allerdings aber auch viel schwächer und viel weniger imstande ist, die Noxe zu beseitigen oder unschädlich

1) Wilkinson, Lancet 1905.

2) Malland, Lancet 1903.

3) Scott, Lancet 1907.

4) Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Fol. haem. VI. 1908. S. 382.

5) Ueber die Stellung der akuten Leukämie usw. Fol. haem. IV. 1907. S. 564 ff, 581 ff. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Ges. 1907. S. 367; s. a. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47. S. 261. Bd. 52. S. 276—282.

6) Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 49.

7) Steffler, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 106.

8) Herz, Wiener klin. Wochenschr. 1909.



zu machen. Schliesslich käme noch in Frage, ob die Reaktion des einen oder anderen Apparates nicht bloss davon abhängt, ob der Erreger zufällig lokal mit dem Lymphstrom in den einen oder mit dem Blutstrom in den anderen Apparat gelangt.

Wir möchten vorläufig am meisten zu der zweit erwähnten Möglichkeit hinneigen. Nach dieser würden sich die leukämischen Affektionen im Prinzip ganz so wie sonstige Infektionen verhalten, nur dass die stromatische Reaktion unterdrückt ist, und sie würden mit der Tumorbildung das gemeinsam haben, dass es infolge Fehlens der stromatischen Reaktion zu einer Hyperkompensation, einer luxurierenden Wucherung der reagierenden Parenchymzellen im Sinne von Weigert kommt (cf. Keloidbildung). Das dispositionelle Moment, weshalb eine leukämische hyperplastische Affektion statt eines blossen entzündlichen metaplastischen Vorgangs erfolgt, läge dann also in der relativen stromatischen Reaktionsschwäche der befallenen Gewebe. Die Parenchymreaktion überwindet die Mesenchymreaktion.

Das wahre und eigentliche direkte ursächliche Moment, weshalb es bei irgendwelchen subchronischen äusseren Reizen statt zur entzündlichen limitierten Reaktion zur malignen cytotypen Zellwucherung kommt, liegt vermutlich ähnlich in einer internen tumorösen Disposition des Gewebes (Hemmungslähmung).

Die Ursache, weshalb eine lymphatische statt einer myeloischen Affektion erfolgte, könnte dagegen in der graduellen Virulenzdifferenz der externen Noxe zu suchen sein. Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, dass noch eine ganz andere Erklärung für das letztere Verhalten versucht wurde von K. Ziegler[1]), welcher das verschiedene Verhalten des lymphatischen und myeloischen Gewebes gegenüber den Röutgenstrahlen zum Ausgang seiner Theorie nahm. Wir wissen nämlich seit Heineke und Meyer, dass bei Bestrahlung der normalen Milz der Lymphknötchenapparat empfindlicher sein soll als die Pulpa und zur Atrophie gelangt, während umgekehrt die letztere sekundär hierbei zur Wucherung angeregt wird und noch obendrein in myeloider Metaplasie. (Dagegen dürfte bei der myeloiden Leukämie die myeloide Wucherung der Milzpulpa als das Primäre, die Knötchenatrophie als das Sekundäre, bedingt durch Substitution durch jene zu deuten sein.)

Nun ist es Ziegler bei seinen Experimenten mit Röntgenstrahlen fraglos nicht gelungen, eine echte myeloide Leukämie zu erzeugen; er erhielt lediglich banale mononucleäre Leukocytose; er glaubte sich trotzdem hinreichend berechtigt, das Aufreten der einen oder anderen Leukämieform zu erklären als eine Gewebshyperplasie des einen hämopoetischen Apparates, angeregt oder bedingt allein durch den Ausfall oder die Unterdrückung des zweiten Gegenapparates; ähnlich wie bei den Drüsen mit interner Sekretion der Funktionsausfall der einen ein störendes Uebergewicht einer anderen antagonistischen Drüse zur Folge hat. Ziegler hat durch Röntgenbestrahlung gewissermassen eine leukämische Disposition zu schaffen geglaubt (direkte Vernichtung des einen Antagonisten und dadurch

1) Histogenese der myeloiden Leukämie. 1906.



bedingte indirekte leukämische Reizung des anderen); vielleicht wäre es aussichtsvoller, durch chronische Bestrahlung des einen Antagonisten in kleinen blossen Reizdosen zu versuchen, diesen selbst direkt in leukämische Wucherung zu versetzen.

Wie dem auch sei, ob dieser Gedanke sich als fruchtbar erweisen wird oder nicht[1]), bestehen bleibt als Tatsache ein gewisses antagonistisches Verhältnis des lymphatischen und myeloischen Apparates bei den leukämischen Erkrankungen. Dieses macht sich besonders auch in therapeutischer Hinsicht geltend, insofern als, abweichend von der Norm, d. h. dem normalen Lymphdrüsenapparate, der leukämisch affizierte lymphatische Apparat durch die Strahlen schlechter und schwerer zu beeinflussen ist als der myeloisch leukämische Apparat.

Worin dieser Unterschied des gesunden und erkrankten hämopoetischen Apparates gegenüber den Röntgenstrahlen liegt, ist noch nicht festgestellt. Erwähnt muss aber werden, dass die Röntgenstrahlen hier bei den leukämischen Erkrankungen, ähnlich wie bei den malignen Tumoren, sich als von zwiefacher Wirksamkeit erweisen. Wie maligne Tumoren durch die Strahlen nicht nur günstig beeinflusst werden, sondern wie umgekehrt bei Applikation auf gesundes aber disponiertes Gewebe die Strahlen bei ungeeigneter Applikation eine maligne Wucherung (Röntgenkrebs) zur Auslösung bringen können, so werden auch myeloleukämische Wucherungen nicht unter allen Umständen günstig beeinflusst, sondern im Gegenteil gelegentlich zur myeloblastischen Entdifferenzierung, d. h. zur Verschlechterung und Umwandlung in einen mindestens histologisch akuteren Vorgang versetzt. Dies beruht darauf, dass das krankhaft leukämisch gewucherte myeloische Gewebe durch die Strahlenwirkung In einen noch gereizteren Zustand (vermehrte Zellwucherung unter behinderter[2]) Zellumbildung und Reifung) versetzt wird, ohne dass die Ursache zerstört wird. Demgegenüber will Ziegler bei Bestrahlung gesunden Gewebes umgekehrt Leukämie erzeugt haben, dadurch dass er ein zweites (gesundes) Gewebe ausschaltete. Hier soll also Leukämie nicht aus dem einen bestrahlten und dadurch gereizten Gewebe entstanden sein,

1) Gegen die Richtigkeit der Zieglerschen Theorie, dass ein blosser vorhandener primärer Leukocytenschwund die ausreichende interne Ursache dafür sei, dass eine Lympholeukämie entsteht, spricht die Tatsache, dass bei Leukämie die Anordnung der histologischen Leukomeruptionen an Verteilung der Lokalisation eine von Fall zu Fall wechselnde ist, während die Theorie Zieglers verlangen würde, dass allenthalben das gesamte lymphadenoide Gewebssystem in vicariierende Hyperplasie gerät.

Das tatsächliche wechselvolle Verhalten spricht vielmehr in unserem oben ausgeführten Sinne für die Annahme noch eines exogen ursächlichen, infektiös entzündlich-leukämischen Reizes neben einer internen Prädisposition, dessen jeweilige lokale Etablierung die verschiedene Anordnung der Leukomeruptionen bedingt. Auch wenn sich die Existenz gemischter Leukämiefälle bestätigen sollte (neuerdings Herxheimer, Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 45/46), so würde das gegen die Richtigkeit der Zieglersche Theorie sprechen.

2) Die Reifungsumbildung kann behindert sein durch die Acuität der Wucherung selbst (Pappenheim) als durch die Strahlenwirkung (Jagic).



wie das Röntgencancroid aus den bestrahlten Epithelzellen, sondern aus dem nicht direkt auf die Strahlen reagierenden, vielmehr blos durch den Ausfall der lymphoiden Komponente die Ueberhand gewinnenden myeloiden Pulpagewebe, während die bestrahlten Lymphknotenzellen unter der Bestrahlung zugrunde gingen.

Wie es in der Lehre von den Infektionskrankheiten und ihrer Bekämpfung als gesicherte Tatsache gelten kann, dass dieselbe Ursache, welche die Krankheit auslöst, bei abgeschwächter Virulenz einen kurativen Einfluss auf die Krankheit ausübt, nicht durch Einwirkung auf die pathogene Ursache und ihre Krankheitsprodukte, sondern durch Stimulation der Abwehrkräfte des Organismus (aktive Immunisierung), ebenso wird auch in der Lehre von den Tumoren und ganz besonders von den leukämischen Affektionen die Heilung einmal von der Kenntnis der Ursache selbst abhängig werden. Jedenfalls tritt bei der Erzeugung und Unterdrückung von Tumoren und leukämischen Affektionen durch dasselbe Agens[1]), die Strahlen, ein bei beiden gleiches Prinzip zu Tage. Es ist daher sehr wohl möglich, dass eine rationelle Therapie all dieser furchtbaren Krankheiten nicht eher wird geschaffen werden können, bis ihre Aetiologie völlig aufgeklärt sein wird.

Dass man hinsichtlich der Aufklärung der leukämischen Aetiologie noch ganz in den Anfangsstadien steckt, haben wir schon erwähnt. Alle Versuche, auf experimentellem Wege künstlich Leukämie zu erzeugen, sind bisher fehlgeschlagen. Durch infektiöse Eitererreger konnte man bisher nur Leukocytosen, durch Granulationserreger im besten Fall Lymphocytosen erzielen. Dass auf eine besondere individuelle Disposition des Versuchstieres und Virulenzabstufung der Noxe Rücksicht genommen werden musste, wurde bisher bei den diesbezüglichen Versuchsanordnungen nicht beachtet.

Was chemische Mittel anbetrifft, so gelang es bisher durch Nucleinsäure auch nur Leukocytose, durch Tuberkulin und Pilokarpin bestenfalls Lymphocytose zu erzeugen. Sehr beachtenswert sind dagegen die Resultate, die Kasarinoff[2]) (unter meiner Leitung) bei Vögeln unter kombinierter Verwendung zweier Blutgifte, des Ricins und Saponins erhalten hat, deren eines eine dispositionelle Schwächung setzte, das andere dann eine nicht gewöhnliche zur leukämoiden Blutveränderung führende Reizung des hämopoëtischen Apparates ausüben konnte.

So lange die Vergiftung anhielt, kam es zu einem so massenhaften Uebertritt von Leukocyten und zwar völlig unreifer Knochenmarkselemente ins Blut, dass ein von gewöhnlicher Leukocytose völlig verschiedener Aspekt sich darbot. Es ist zu beachten, dass diese Blutgifte, speziell das Saponin, bei Einverleibung in den Körper weniger erythrolytisch auf die cursierenden Blutkörperchen als stimulierend (Leukocytose, Erythroblastose) auf die Zellen des blutbildenden Apparates einwirken (Isaak, Pappenheim-Szecsi).

1) Leukämieerzeugung durch Strahlen (Ziegler) und Unterdrückung (Senn); Tumorerzeugung durch Strahlen (Röntgencarcinom) und Unterdrückung.

2) Folia. haematol. Bd. X. 1909.



Es ist ferner zu beachten, dass diese Blutgifte alle Lipoidlöser sind, gerade dadurch, wegen ihrer lipolytischen Fähigkeit, zu Blutgiften werden, und dass daher alle Blutgifte auch Nervengifte, (vielfach auch hämorrhagische Endothelgifte) sind. (Streptolysin, Tetanolysin, Schlangengifte, Gift der perniziösen Anämie.)

A priori dürfte aus Analogieschlüssen wahrscheinlich sein, dass das Leukämietoxin, welches ja vielfach auch noch eine anämisierende und erythrohyperplastische Komponente hat (sogen. Leukanämie) und in akuten Fällen Hämorrhagien macht, ebenfalls ein Hämolyticum lipoidlöslicher Natur ist.

2. Wenden wir uns von den Berichten über die erfolglose Erforschung der leukämischen Aetiologie zur Therapie, so ist das früher beliebte Arsen hier in letzter Zeit fast völlig verdrängt worden, seitdem Senn im Jahre 1904 die eminente Wirkung der Röntgenstrahlen festgestellt hat. Dass der lymphatische Apparat hier weniger reagiert, wie der myeloische, ist schon erwähnt. Komplette Heilungen sind aber auch bei den myeloischen Heilungen nie erzielt worden, da es sich vermutlich nur um symptomatische Beeinflussung der Zellwucherung, nicht um Beseitigung der internen Disposition und der äusseren ursächlichen Noxe handelt. Das Blut der Kranken indes wird bei der Bestrahlung durch direkte Zerstörung der cursierenden Leukocyten und Störung der Zellbildung in den hämocytoblastischen Organen während der Dauer der Strahlennachwirkung leukopenisch.

Die Röntgenstrahlen wurden abgelöst durch das **Radium** und neuerdings durch andere radioactive Elemente wie Mesothorium und Thorium X. Besonders das letztere hat eine auffällige eklatante und sehr drastische Wirksamkeit gegenüber der Myeloleukämie, wie in übereinstimmender Weise Plesch, Falta und Gudzent dargetan haben. Allerdings sind Dauerheilungen auch hier bisher nicht beobachtet worden, wohl aber öfters viel grössere Intermissionen aleukämischen Blutzustandes als bei Radium- und Röntgenstrahlen.

Verfasser hat hier [gemeinsam mit Plesch[1])] festgestellt, dass beim gesunden Organismus die therapeutische Partialcomponente in einer direkten Zerstörung der Blutzellen im Blut vor allem der Leukocyten, aber auch der Lymphocyten, ferner in einer completen Zerstörung der Myeloidgewebszellen im Knochenmark nebst einer Fibroblastengranulation in den Lymphknoten beruht, durch welch letztere die Lymphocyten bloss zur Rarefication, nicht zum völligen Schwund gebracht werden. Dagegen hat das Thorium bei Application in zu hohen Dosen allerdings auch noch eine unerwünschte Nebenwirkung im Auftreten von hämorrhagischer Diathese und Leberparenchymschädigung (centrale Nekrosen und Nekrobiosen), welche Pappenheim und Plesch ebenso wie Löhe[2]) feststellen konnten. Bei mässig grossen therapeutischen Dosen (1—3 Millionen M. E.) kommt vor allem die zellzerstörende antileukämische Wirkung zur Geltung, indes ist die un-

1) Pappenheim und Plesch, Folia haematol. Archiv. 1912. Bd. 14, und Diese Zeitschr. 1912. Bd. 12.

2) Löhe, Virchows Archiv. Bd. 209.



erwünschte nekrotisierende und hämorrhagische Wirkung stets zu fürchten, denn die Dosis efficax liegt nicht weit entfernt unterhalb der Dosis letalis.

In kleinen Dosen 30000—50000 M. E. (Reizdosen) wirkt das Thorium X auffallend günstig bei perniziöser Anämie, was dafür spricht, dass bei dieser Krankheit dem Knochenmark vielleicht doch nicht nur eine bloss regenerative Reaction zufällt. (Bei Röntgenstrahlen will Mosse allerdings früher seitens der Erythrocyten ein völlig refractäres Verhalten gegenüber dieser Strahlenart beobachtet haben.)

Dass Radium in kleinen Dosen deutliche starke lymphämieähnliche Lymphocytose nach Gudzent-Lewy hervorrufen soll, sei nur nebenbei erwähnt. Es ist das ein ähnlicher elektiver Reiz auf das eine System, wie wir ihn oben von den Röntgenstrahlen berichtet haben.

Man kann hier annehmen, dass die Strahlen in ganz schwacher Dosierung auf eine bestimmte Zellart (Lymphocyten) anregend wirken und dadurch die Lymphocyten zur Vermehrung bringen, in stärkerer Dosierung aber dieselben Lymphocyten zerstören, wodurch dann indirekt die Leukocyten zur Vermehrung gelangen würden (um bei noch stärkerer Dosis ebenfalls zerstört zu werden), dass also die Strahlen auch nur auf eine Zellart, die Lymphocyten, spezifisch irritierend oder paralytisch wirken. Oder es wäre möglich, dass die Strahlen in schwacher Dosis auf die eine Zellart, die Lymphocyten, in stärkerer, auf die andere Zellart, die Leukocyten, anregend wirken; oder schliesslich, dass schon die primäre Lymphocytose garnicht durch aktinische Reizung der Lymphocyten selbst zustande kommt, sondern eine Folge vorangehender Zerstörung der empfindlicheren Myeloidzellen ist. Bei stärkerer Reizapplikation würden aber dann nach der einen wie nach der anderen Auffassung auch die Lymphocyten zerstört. Die Strahlen würden also auf zweierlei Zellen zerstörend wirken, auf die eine Zellart in schwacher, auf die andere in starker Dosis.

Diese zweite vorgetragene Auffassung, nach der das Myeloidsystem schon durch schwächere Strahlendosen als das Lymphadenoidsystem zerstört wird, würde allerdings im Widerspruch stehen zu den Deutungen, die Meyer-Heineke und Ziegler ihren Beobachtungen gegeben haben. Nach diesen Autoren würden die Lymphocyten die empfindlichere Zellart gegenüber den Röntgenstrahlen sein.

Demgegenüber haben indes meine zusammen mit Plesch unternommenen Beobachtungen der Thorium X-Wirkung Resultate ergeben, welche nicht ganz mit den bei Röntgenisierung erhobenen Befunden von Meyer-Heineke und Ziegler harmonieren. Wir fanden nämlich, dass die Myeloidzellen die empfindlicheren sind und eher zerstört werden, als das Lymphadenoidgewebe. Mit dieser grösseren Empfindlichkeit des Myeloidgewebes harmoniert auch unter pathologischen Zuständen das leichtere Reagieren der Myeloleukämien auf mittlere Heildosen gegenüber den Lympholeukämien.

Im Sinne von Ziegler und Meyer-Heineke müsste man eine biologische Differenz zwischen normalen und leukämischen Lymphocyten annehmen, so zwar, dass die normalen gegen die Strahlendosen sehr empfindlich, die leukämischen sehr resistent sind, für welchen inhomo-



genen Dualismus bisher alle sontigen Unterlagen fehlen. Das ist eben schwer vorstellbar.

Wir werden uns an der Hand eigener Versuche, über die wir weiterhin berichten wollen, überzeugen, ob wir zu denselben Resultaten wie Ziegler gelangen, und welcher Annahme die histologischen Grundlagen entsprechen.

Die neueste Phase in der Behandlung der Leukämien wird durch das von Koranyi zu diesem Zweck inaugurierte Benzol repräsentiert.

Nach Koranyi soll Erfolg bei allen Formen myeloischer Leukämie eintreten. Die lymphatische Form scheint weniger beeinflussbar. Benzol soll Erfolg auch da haben, wo die Röntgentherapie versagt. Kleine Dosen scheinen die Leukopoese anzuregen, deshalb sind grosse Dosen (3—4 g pro die) monatelang angezeigt. Unangenehme Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Empfehlung Koranyis stützt sich auf zwei Punkte; einmal sind vom Thorium bei unvorsichtiger Applikation unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet worden, ferner ist die intravenöse Applikation des Thorium immerhin ein gewisser Eingriff, den man bei der internen (peroralen oder peranalen) Darreichung des Benzols nicht nötig hat.

Die Röntgenbehandlung ist ebenfalls mit ihren wiederholten Sessionen umständlich, und es ist garnicht zu leugnen, dass es ein idealer Fortschritt wäre, wenn wir ein Mittel hätten, das bei interner Darreichung alle Vorzüge der umständlichen Röntgenbestrahlung oder der intravenösen Thoriumapplikation besässe, ohne deren Schattenseiten.

Der wichtigste und massgebliche Gesichtspunkt aber, der Koranyi veranlasste, das Benzol als Antileukämicum zu verwenden, knüpft an experimentelle Untersuchungen an, die Selling[1]) vor einiger Zeit bekannt gegeben hat. Wir wollen über die Ergebnisse Sellings im folgenden kurz berichten.

Angeregt durch 3 Fälle von menschlicher Benzolvergiftung, die alle mit Leukopenie des Blutes einhergingen, studierte Selling die Wirkung desselben auf den hämopoetischen Apparat bei Kaninchen, indem er Benzol mit Olivenöl zu gleichen Teilen täglich subcutan injizierte in Mengen von 1 ccm Benzol pro Kilogramm Körpergewicht.

Das Resultat seiner Versuche ist kurz folgendes: Benzol wirkt in schwachen Dosen die Zelldifferenzierung anregend, in stärkeren zerstörend auf die weissen Blutkörperchen im circulierenden Blut und die Parenchymzellen der hämopoetischen Organe. Das myeloide Gewebe wird stärker als das lymphadenoide Gewebe getroffen. Wiederholte Benzolinjektionen können vollkommene Aplasie des lymphadenoiden und myeloiden Gewebes bedingen. 3—4 Tage nach der letzten Injektion treten selbst nach vollkommener Aplasie regenerative Veränderungen wieder auf, die die Regeneration innerhalb 10 Tagen bis 3 Monaten zu einer vollständigen machen. Am widerstandsfähigsten gegen das Gift erweisen sich die kleinen Lymphocyten; es folgen in absteigender Linie Erythroblasten, Riesenzellen, grosse Lymphocyten, Myelocyten und polynucleäre

1) Benzol als Leukotoxin. Zieglers Beitr. Bd. 51. 1911.



Granulocyten. In der Milz werden Neubildungen von myeloiden Zellelementen beobachtet. Ueber Veränderungen an anderen Organen berichtet Selling nichts.

Es lässt sich nicht leugnen, dass die von Selling bekannt gegebenen Beobachtungen in der Tat geeignet scheinen, zu einem Versuch der therapeutischen Beeinflussung von Leukämien und anderen Erkrankungen des hämopoetischen Apparates anzuregen. In der Tat zeigen sie auch sonst grosse Aehnlichkeiten nicht so sehr mit der Röntgen- und Radiumwirkung, als besonders mit der von uns und Plesch gefundenen Thoriumwirkung auf den hämopoetischen Apparat. Anch beim Thorium hatten wir die gleiche Zerstörung der Parenchymzellen des hämopoetischen Apparates und die bis zur totalen Leukopenie und Entvölkerung von Leukocyten führende Einwirkung auf das circulierende Blut. Auch beim Thorium hatten wir ganz die gleiche graduelle Differenz der Empfindlichkeit zwischen lymphadenoidem und myeloidem Gewebssystem. Während aber wir bei unseren Versuchen mit Thorium als unerwünschte Nebenwirkungen auch noch colossale Blutdrucksenkung, verbunden mit ausgedehnten Blutungen und Nekrosen, bei den Dosen erhielten, die eine völlige Zerstörung des Knochenmarks nach sich zogen — Dosen, wie sie im Verhältnis natürlich bei der therapeutischen antileukämischen Verabfolgung, und erst recht bei der antianämischen Reiztherapie, niemals zur Verwendung kommen — berichtet Selling in seinen bezüglichen Versuchen, die sich nur auf den hämopoetischen Apparat beschränkten, nichts über derartige Nebenerscheinungen.

Bevor aber der gewissenhafte Kliniker ein solches einschneidendes und drastisches Mittel beim Menschen versucht, sollte er natürlich nach jeder Richtung hin seine toxikologischen und pharmakodynamischen Potenzen eingehendst kennen und beherrschen.

Ich begrüsste es daher mit lebhafter Genugtuung, als mir Herr Geh. Rat Kraus den Auftrag erteilte, nochmals selbständige Versuche über die Benzolwirkung, nicht nur auf den hämopoetischen Apparat im besonderen, sondern auch auf die sonstigen Organe anzustellen, um so ein Urteil über seine Verwendungsfähigkeit in der humanen Therapie, das Prinzip seiner Wirkung, seine Unterschiede gegenüber dem Thorium und etwaige Nebenwirkungen zu gewinnen.

A priori ist es ja wohl nicht unwahrscheinlich, dass ein so stark fettlösender Körper wie das Benzol Nebenwirkungen besonders auf das Nervensystem wird haben können.

Auch Selling führt aus der Vergiftungsliteratur gewisse vorübergehende Einwirkungen auf den hämopoetischen Apparat und Veränderungen des Blutes an. So erwähnt er, dass Santesson[1]) in einem Vergiftungsfalle Leukopenie, Langlois-Desbouis[2]) in ihrem Falle Hyperglobulie beobachtet haben. Demgegenüber berichtet L. Lewin in seinem Lehrbuch der Toxikologie, dass beim Menschen Einatmung von Benzoldämpfen (in Gummifabriken) jahrelang ohne jegliche Benachteili-

1) Arch. f. Hygiene. Bd. 21. 1897.

2) Journal de physiologie et de pathologie générale. IX. 1901.



gung der Gesundheit vertragen wird; dass vom Magen aus 2—3 g, ja selbst 8 g vertragen werden, dass aber bei Idiosynkrasien oder bei versehentlich zu grossen Dosen Benommenheit, schwankender Gang und sogar Delirien beobachtet wurden.

Sommerfeld und Fischer geben in ihrer Liste der gewerblichen Gifte an, dass das Benzol eine spezifische Affinität zum Centralnervensystem und eine Allgemeinwirkung auf das Zellprotoplasma (fettige Degeneration) zeigt. Bei subacuten und chronischen Vergiftungen treten starke Anämie, Schleimhaut- (Uterus) und Hautblutungen auf, neben fettiger Degeneration von Herz, Leber und Niere. Bei acuten Vergiftungen findet sich ein rauschähnlicher Zustand mit Schläfrigkeit, Schwindelgefühl und Euphorie in den leichteren Fällen. In den schwereren Fällen frostschauerähnliches Zittern, Muskelzuckungen, tonische und klonische Krämpfe. Hier wird also jedenfalls des Benzols als eines hämorrhagischen und Nervengifts und einer anämisierenden Noxe gedacht, wie denn ja überhaupt bei den Blutkrankheiten diese 3 (lipolytischen) Componenten, die anämisierende (mit der leukocytotischen), die neurotoxische und die hämorrhagisch-endotheliotoxische (und globulinolytische, Gerinnung hemmende) vielfach miteinander kombiniert vorkommen.

Ich erinnere an die hämorrhagische Diathese bei akuter Leukämie und bei septisch-leukocytotischen Prozessen, an die die Leukämie begleitende anämische Componente bei Leukanämie, an die Störungen des Centralnervensystems und die verzögerte Gerinnung bei perniciöser Anämie und ihre Retinalblutungen, an die neurotoxischen Wirkungen der anämisierenden Gifte, wie Pyrodin, Saponin, Hydroxylamin, Schlangengift. Vor allem aber scheint mir hier besonders hervorgehoben werden zu müssen, dass ein neuerer amerikanischer Forscher Duke[1]) das Benzol direkt neben dem Diphtherietoxin als ein Gift anführt, welches spezifisch hämorrhagisch und gerinnungsverzögernd wirkt.

Eigene Versuche.

Nach diesen Vorausschickungen will ich nun über das Ergebnis meiner eigenen Versuche berichten. Unter dem Einfluss der Voreingenommenheit, dass Benzol, dieser stark fettlösende Körper von hohem spezifischen Gewicht, nach den bisher in der toxikologischen Literatur niedergelegten spärlichen Mitteilungen, ein keineswegs ganz gleichgültiger Körper sein dürfte, interessierte es mich, zu wissen, welchen Einfluss auf die Leukocyten und den hämopoetischen Apparat wohl auch noch andere ähnliche fettlösende Körper haben möchten, speziell das Benzin oder der Petroläther, der ja zu einer ganz anderen Kohlenwasserstoffgruppe, nämlich den aliphatischen Körpern gehört, und meist ein Gemisch von Hexan und Pentan ist, zudem ein ausserordentlich geringes spezifisches Gewicht hat. In bezug auf Fettlöslichkeit und spezifisches Gewicht verhalten sich etwa Benzol und Benzin zueinander wohl ähnlich, wie die beiden Narkotica Chloroform und Aether. Vielleicht dass also auch das Benzin den gleichen gewünschten Erfolg bei geringerer Nebenschädlichkeit haben möchte.

1) Duke, John Hopkins Bullet. 1912. XXIII. Nr. 255. S. 144.



Um imstande zu sein, die Wirkung des Benzols und die etwaige des Benzins auf den hämopoetischen Apparat beurteilen und bewerten zu können, habe ich auch noch eine Versuchsreihe mit Röntgenisierung, und zwar im Tierversuch wohl zum ersten Male mit genau nach Erythem-Dosen dosierten Strahlungen vorgenommen.

Plan der Arbeit.

1. Wir werden im folgenden also das Prinzip der Benzinwirkung auf den hämopoetischen Apparat und etwaige Folgeerscheinungen an sonstigen Körpergeweben an einer Versuchsreihe mit mittelgrossen und grossen Benzindosen (4—8 ccm) zu ergründen suchen.

2. Ebenso werden wir an einer zweiten Versuchsreihe die entsprechenden Versuche auch mit Benzol vornehmen und dieselben mit den von Selling gefundenen Resultaten zu vergleichen haben.

3. Wir werden drittens alsdann die beiderseitige Wirkung miteinander vergleichen.

4. Das Ergebnis der Röntgenstrahlen und der Thoriuminjektionen auf den hämopoetischen Apparat ist durch die Arbeiten von Heineke und Pappenheim-Plesch bereits hinlänglich festgelegt worden. Die Protokolle unserer Thoriumversuche sind jüngst in extenso[1]) publiziert worden; die mikroskopischen Präparate stehen uns zum Vergleich zudem noch zur Verfügung.

5. Eine besondere Versuchreihe mit Röntgenbestrahlung haben aber auch wir von neuem ausdrücklich zu dem Zweck unternommen, um deren Ergebnisse mit der Thoriumwirkung zu eigenem Urteil vergleichen zu können, und um dann das Ergebnis der Benzol- und Benzinversuche mit dem der Röntgen- und Thoriumversuche in Beziehung setzen zu können.

Alle diese Versuche und Feststellungen wurden aussschliesslich am Kaninchen erhoben.

A.

Aus unseren im grösseren Massstabe vorgenommenen **Thoriumversuchen** sei kurz das Ergebnis rekapituliert.

Nach einer einmaligen intravenös verabfolgten Dose von mindestens 5 M.-E. war um den dritten Tag herum das Blut vollständig leukocytenfrei. Die Lymphocyten waren zuerst verschwunden.

Um den vierten Tag herum starben die Tiere spontan.

Das Knochenmark war dunkel himbeergeleerot, dünnflüssig und aus der Knochenkapsel herausfliessend.

Die Milz war atrophisch und tief dunkel gefärbt.

Mikroskopisch fand sich enormer Blutreichtum sämtlicher Organe durch Gefässerweiterung und Wanderschlaffung, vielfach verbunden mit Blutungen per rhexin.

In der Leber fanden sich bald diffuser nekrobiotischer Zellverfall mit fettiger Entmischung, bald centrale Druckatrophien durch Stauung, bald direkte centrale Nekrosen.

1) Diese Zeitschr. Bd. 12.



In der Niere Cylinder in den Harnkanälchen und Exsudat im Bowmanschen Kapselraum.

Im Knochenmark totaler Verlust des Zellparenchyms mit Blutinfarcierung der Fetträume. Und zwar schwinden dabei die hochdifferenzierten Granulocyten zuerst, die tiefstehenden Lymphoidzellen zuletzt.

In der Milz ausser Blutanschoppung und Blutungen hochgradigste Atrophie der Follikel mit Rarefikation der Lymphocyten, Erythrocytenzerfall und Erythrophagismus in der Milzpulpa.

B.

Wir werden jetzt zunächst über die von uns erhobenen Ergebnisse der **Röntgeneinwirkung** auf das Blut und den hämopoetischen Apparat berichten.

Wir verabfolgten eine isolierte Bestrahlung der Milz nach Abdeckung des übrigen Körpers und untersuchten das Blut bzw. die Organe nach Verabfolgung einer auf einmal applicierten oder auf mehrere Tage verteilten grösseren Menge von Erythem-Dosen. Wir verabfolgten die Bestrahlung in sehr starker genau dosierter Strahlenmenge, wie das bisher bei experimentellen Röntgenverfahren an Tieren noch nicht so exakt vorgenommen zu sein scheint. (Ziegler gibt in seiner Monographie nur an: „Die Kaninchen wurden teils kürzere, teils längere Zeit bestrahlt“.)

Wir verabfolgten mit mittelharten Röhren eine hohe Anzahl von Erythem-Dosen, meist in einer Sitzung, gelegentlich fraktioniert. Ziegler bestrahlte ein- bis zweimal und beobachtete dann die Tiere wochenlang, bevor er sie tötete. Nach unseren sehr intensiven Bestrahlungen gingen die Tiere sämtlich unter starker Abmagerung spontan ein.

Vorbemerkung.

Das Blut des gesunden Kaninchens enthält nach unseren Erfahrungen, die mit denen von Ziegler, Klieneberger-Carl[1]) und Selling im ganzen übereinstimmen, Rote etwa 4 500 000—7 000 000, Leukocyten 6—12 000. Da nach Klieneberger-Carl[1]) die Tiere dauernd in der Verdauung befindlich sind, ist die Tageszeit der Untersuchung für die Zählung irrelevant.

Die normale Leukocytenformel zeigt durchschnittlich polynucleäre Spezialzellen 35 pCt., Lymphozyten 55 pCt., Monocyten 5 pCt., Mastzellen 4 pCt., Eosinophile 1 pCt.

Ziegler[2]) hat bei seinen entsprechenden Versuchen Abnahme der Leukocytenzahl unter 2400 nicht beobachtet (Fall 5), eine Abnahme der Lymphocyten aber bis auf 1 pCt. (Fall 4). Er fand ferner eine Atrophie mit Zellschwund des gesamten Lymphzellapparates, daneben aber myeloide Metaplasie der Milzpulpa durch Einlagerung der grossen Monocyten des Blutes, die er gemäss seiner eigenartigen, nicht allgemein geteilter Auffassung als verschleppte und aus dem Knochenmark stammende

1) Klieneberger-Carl, Centralbl. f. innere Medizin. 1910.

2) Experimentelle Untersuchungen über die Histogenese der myeloiden Leukämie. 1906. (Gustav Fischer).



ungekörnte Myelocyten, i. e. Myeloblasten, auffasst. Die lymphoiden Zellen sollen dann in der Pulpa granuliert werden. Ganz im Gegensatz zu Heineke hat er, entsprechend seiner hierauf ja eben concipierten Leukämietheorie, keine Zellabnahme im Knochenmark wahrgenommen, vielmehr ein wechselnd zellreiches Mark. Soll ja doch gerade durch die Atrophie der Lymphknötchen nach ihm myeloide Hyperplasie erst ausgelöst werden.

Demgegenüber fand Heineke[1]) bei seinen klassischen Versuchen als Folge der Bestrahlung eine Abnahme der circulierenden Leukocyten bis auf 1000, wobei besonders und in erster Linie ebenfalls die Lymphocyten beteiligt sind. Das sonstige qualitative Bild bleibt ziemlich unverändert. Auch er fand eine Atrophie des Lymphadenoidgewebes, speziell kleine pigmenthaltige Milz, aber auch eine Rarefizierung der farblosen Parenchymzellen des Knochenmarks, und zwar eine stärkere der Lymphoidzellen als der Granulocyten, während wir bei Thorium gerade das Umgekehrte gefunden haben.

Folgendes sind unsere Befunde bei Röntgenisierung:

Blutbefunde.

1. Buntes Kaninchen. Blut im normalen Zustand ohne Besonderheiten. Rote 5200000, Leukocyten 10200.

Blutbefund 1 Tag nach Verabfolgung von 8 Erythem-Dosen (18. 11. 1911): Rote Blutkörperchen ohne Besonderheiten. Blutplättchen reichlich vorhanden. Leukocyten Gesamtzahl 6100. Es besteht deutliche relative Prävalenz der polynucleären Spezialzellen (90 pCt.) mit leichter Verschiebung nach links (Metamyelocyten und vereinzelte Myelocyten). Mastzellen mässig reichlich vorhanden. Grosse Mononucleäre sehr spärlich. Lymphocyten fehlen so gut wie vollständig, desgl. echte Eosinophile. 5 Tage nach der Bestrahlung (23. 11.) beträgt die absolute Leukocytenzahl 4900.

Nach weiteren 10 Erythem-Dosen zeigen die Roten am folgenden Tage deutliche mikrocytäre Anisocytose. Lymphocyten und Monocyten fehlen, desgl. Eosinophile. Mastzellen sehr spärlich. Die polynucleären Spezialzellen zeigen unreife Vorstufen und Jugendformen mit basophilem Plasma und plumpem Kern. Vereinzelte Reizungszellen, vereinzelte Lymphoidocyten. Exitus des stark dekrepiden Tieres am folgenden Tage.

Bei der Autopsie erscheint das Knochenmark rot, die Milz dunkel. An Leber, Nieren, Lungen makroskopisch nichts Abnormes.

2. Schwarzes Kaninchen. Das Blut zeigt im normalen Zustand keine Besonderheiten. Leukocytenzahl 12500.

Blutbefund 1 Tag nach 8 Erythem-Dosen (18. 11. 1911): Rote Blutkörperchen ohne Veränderungen. An den Plättchen nichts Besonderes. Leukocyten Gesamtzahl 5900. Es besteht deutliche relative Vermehrung der polynucleären Spezialzellen. Die Mastzellen in etwa normalem Verhältnis (4 pCt.) vorhanden. Auch hier fehlen Eosinophile vollständig. Lymphocyten fehlen desgl. fast vollständig!! Die Monocyten sind ausserordentlich spärlich vorhanden. Es finden sich ganz vereinzelte plasmacelluläre Reizungszellen.

Blutbefund nach 8 weiteren Erythem-Dosen: (5 Tage nach der ersten Bestrahlung 23. 11.) Leukocytenzahl 2400. Die polynucleären Leukocyten sind im ganzen leicht vermindert. Lymphocyten und Monocyten fehlen fast völlig. Desgl.

1) Mitteil. a. d. Grenzgebieten. 1905. Bd. 14. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1905. Bd. 78.



fehlen fast völlig die Eosinophilen. Neben den Spezialzellen finden sich noch etliche Mastzellen. Von pathologischen Zellformen finden sich ausser vereinzelten Reizungsplasmazellen einige wenige Myelocyten und Promyelocyten.

Das Tier ist stark abgemagert und stirbt in der folgenden Nacht. Bei der Autopsie verhalten sich die Organe makroskopisch wie beim vorigen Tier.

3. Graues Kaninchen. Leukocytenzahl 13 000. Normale Relationen. 6 Erythem-Dosen in 2 fraktionierten durch 2 Tage getrennten Sitzungen auf die rasierte Milzgegend (letzte am 30. 11.). In dieser Zeit starke Gewichtsabnahme,

Blutbefund am 2. Tag nach der letzten Bestrahlung (2. 11.): Leukocyten 7000. Die Lymphocyten sind ausserordentlich spärlich. Mastzellen und Eosinophile fehlen. Es finden sich ziemlich zahlreiche Plasmareizungszellen und grosse Lymphoidzellen (pathologische Monocyten) von leukoblastischem Habitus. Das Tier erhält heute weitere 2 Erythem-Dosen (2. 12.).

Blutbefund am folgenden Tage (3. 12.): Die Leukocyten (4800) sind auch mikroskopisch nur noch sehr spärlich. Die Spezialzellen zeigen keine Besonderheiten, speziell keine unreifen Formen. Mastzellen und besonders Lymphocyten ausserordentlich spärlich. Eosinophile fehlen vollständig. Am zahlreichsten findet man grosse atypische Mononucleäre von leukoblastischem Habitus. Das Tier erhält 1,5 ccm einer 2proz. Lösung von Natron nucleinicum.

Blutbefund am folgenden Tage (4. 12.): Die Blutzusammensetzung ist qualitativ die gleiche wie gestern. Keine mikroskopisch wahrnehmbare Hyperleukocytose. Leukocytenzahl 5000. Auch keine Zunahme der relativen Vermehrung der polynucleären Spezialzellen. Lymphocyten noch immer sehr spärlich vorhanden. Der einzige Unterschied gegen gestern und der einzige Reiz, den die Nucleinsäure hat ausüben können, besteht darin, dass die grossen Lymphoidzellen und die polynucleären Spezialzellen höhere Kernfragmentierungen aufweisen.

Blutbefund am folgenden Tage (5. 12.): Die Qualität des mikroskopischen Blutbildes ist die gleiche geblieben, die absolute Zellzahl hat weiter abgenommen: 2800. Jugendformen der Spezialzellen sind nicht aufgetreten, dagegen hat ihr Prozentverhältnis gegenüber den anderen Zellen zugenommen. Desgl. die Zahl der grossen leukoblastischen Monocyten und auch der Mastzellen. Eosinophile fehlen. Desgl. Lymphocyten nur in ganz vereinzelten Exemplaren vorhanden, also auf ein Minimum reduziert. Nochmalige Einspritzung von 1 ccm einer 3proz. Lösung von Natrium nucleinicum.

Blutbefund am folgenden Tage (6. 12.): Die Gesamtzahl der Leukocyten ist nicht vermehrt, vielmehr weiter verringert. (1900.) Allein die grossen lymphoiden Zellen sind relativ stärker vermehrt. Lymphocyten fehlen vollständig. Das Tier ist ausserordentlich stark abgemagert. Exitus am selben Tage. Bei der Nekropsie nichts Besonderes.

Besprechung. Am Blut zeigen unsere Versuche mit den gewählten starken und genau dosierten Röntgendosen, unter denen die Tiere konstant stark abmagern und, im Gegensatz zu Zieglers Tieren, nach einigen Tagen spontan zu Tode kommen, dass abweichend vom Thorium, von einer vollständigen Leukocytenentvölkerung des Blutes hier nicht die Rede war. Obwohl also die Leukocytenverarmung nicht so weit ging als beim Thorium, sind die Tiere trotzdem äusserst erschöpft. Nucleinsäureinjektion vermag keine Leukocytose mehr zu erzielen. Bei Ziegler gingen in seinen 5 Kaninchenversuchen die Leukocyten nicht unter 2400 herunter (Kan. V). Bei uns wurden einmal 1900 Leukocyten erreicht.

Am stärksten betroffen im Blut und zuerst verschwunden fanden wir die Lymphocyten, was in Uebereinstimmung steht mit unseren beim



Thorium erhobenen Feststellungen, sowie den Feststellungen von Heineke und Ziegler, nach denen unter Röntgenbestrahlung speziell die Lymphocyten fast völlig aus dem Blut schwinden, während Polynucleäre und Monocyten nach Heineke kaum betroffen sein sollen. Auch nach Ziegler verschwinden die Lymphocyten bis auf wenige Prozent, während die Gesamtzahl der weissen Zellen dem Lymphocytenabfall entsprechend abnimmt. Auch beim Thorium sahen wir zuerst aus dem normalen Blut die Lymphocyten und zwar hier völlig schwinden (während sich das normale und noch mehr das leukämische Lymphadenoidgewebe bekanntlich stets viel resistenter gegen diese Strahlenart erweist als das Myeloidgewebe).

Vom Thorium und Radium sind nach kleinen Dosen Zellvermehrungen speziell lymphocytärer Natur (Gudzent) berichtet worden. Von den Röntgenstrahlen ist derartiges bisher nicht bekannt geworden. Das alles scheint dafür zu sprechen, dass die freien Lymphocyten das empfindlichere Substrat gegenüber diesen Strahlenwirkungen sind.

Wir werden jetzt im folgenden kurz nach den Protokollen die Ergebnisse unserer Bestrahlungen am hämopoetischen Apparat (Knochenmark und Milz) schildern und sehen, ob und in welcher Weise sie mit dem Blutbefund in Beziehung stehen und den letzteren erklären.

Histologische Befunde.

Die hämopoetischen Organe wurden teils in Orthscher Lösung (Formol-Müller) fixiert und dann nach Pappenheim in May-Giemsa gefärbt, oder in Formol-Alkohol: 90proc. Alkohol = 70 Teile, 10 proc. Formol = 30 Teile fixiert und in Methylgrün-Pyronin gefärbt.

2. Schwarzes Kaninchen.

Milz: Die Follikel zeigen kanm einen leichten Grad von Atrophie; sehr deutlich ist diese Follikelatrophie jedenfalls nicht. Die Pulpa ist ausserordentlich blutreich und pigmenthaltig ohne direkt als hypertrophisch angesprochen werden zu können. Myeloide Umwandlung war nicht vorhanden.

Knochenmark: Hier besteht eine deutliche Hyperplasie. Das Mark der langen Röhrenknochen ist ausserordentlich zellreich. Keine Spuren von Zell- oder Kernzerfall oder sonstiger Schädigung der Zellen. Besonders schön erhalten und vermehrt sind die Megakaryocyten. Das Fettgewebe ist geschwunden und durch Knochenmarksgewebe ausgefüllt.

3. Graues Kaninchen.

Milz: Follikel nicht atrophisch. Pulpa keine myeloide Umwandlung, dagegen starker Blutreichtum, viel Pigment und Pigmentzellen. Die ganze Milz ist besonders in der Pulpa völlig durchsetzt mit einer enormen Menge von Plasmazellen.

Knochenmark: Auch hier besteht ein Zustand beginnender Hyperplasie mit beginnendem Schwund des Fettgewebes. Die Megakaryocyten sind gut erhalten. Auch hier finden sich zahlreiche Plasmazellen vom Marschalkoschen Typus, wenn auch nicht so reichlich als in der Milz. Doch finden sich auch myeloblastische Reizungsformen.

Vergleichen wir die histologischen Resultate unserer allerdings an Zahl nur geringen Versuche, die sich im Ergebnis indessen im wesent-



lichen gleich verhalten mit denen von Heineke und von Ziegler, so finden auch wir, ebenso wie Ziegler, einen hypertrophischen Zellreichtum des myeloiden Gewebes im Knochenmark und einen grossen Blut- und Pigmentreichtum sowie Plasmazellbildung der Milzpulpa. Dagegen will Heineke Atrophie auch des Knochenmarks gesehen haben.

Was wir nicht finden, ist die Atrophie des lymphadenoiden Gewebes und die myeloide Milzmetaplasie, die er konstant beachtet hat, ebenso wie Heineke, und die er zum Ausgang seiner Leukämietheorie gemacht hat.

Es scheint mir nach alledem höchst wahrscheinlich, soweit es gestattet ist, aus unserer nur kleinen Zahl von Versuchen, Schlüsse zu ziehen, dass die Lymphknötchenatrophie ebenso wie die myeloide Metaplasie an der Milz sich erst im Laufe der Zeit nach protrahierteren Bestrahlungen geringerer Intensität herausbilden kann, und dass sie die Folge, nicht die Ursache einer, dann also primären Myeloidgewebswucherung ist.

Bei der kurzen Zeit, die unsere Tiere nach den intensiven Bestrahlungen lebten, hatten die Follikel sozusagen keine Zeit, unter dem Druck der myeloiden Reaktion in Atrophie zu geraten. Durch die Strahlen selbst wurden sie direkt aber nicht zerstört. Unsere Absicht mit den grossen Dosen war aber nicht, eine Leukämie zu erzeugen, sondern das primum movens, das empfindlichste Substrat der Strahlenwirkung festzustellen. In dieser Hinsicht sind gerade unsere Versuche mit den grossen Dosen besonders lehrreich, da sie zu lehren scheinen, dass nicht die Follikelatrophie das primäre, sondern das sekundäre ist. In erster Linie wirken denn auch die Röntgenstrahlen nach unseren Beobachtungen, ebenso wie das Thorium, auf das myeloide Gewebe und seine Zellen, und zwar in schwächeren Dosen jedenfalls reizend, in ganz starken vielleicht zerstörend, und eine im ersten Fall atrophizierende, im zweiten Fall etwaige Reaktion auslösende Wirkung auf den Follikelapparat scheint darnach keine durch die Strahlung direkt bedingte, sondern viel eher eine so indirekt durch die untergeordnete Wirkung auf den myeloiden Apparat hervorgerufene zu sein.

Hiernach würde sich also die Röntgenstrahlung tatsächlich qualitativ nicht anders verhalten, wie die Thoriumwirkung, sondern nur noch graduell different. Bei unseren grossen und viel wirksameren Thoriumgaben wurde eben der myeloide Apparat sogleich total zerstört und das Blut von Leukocyten völlig befreit. Das Lymphadenoidgewebe verhielt sich bei unseren Thoriumversuchen zum Teil ganz ebenso, wie es Ziegler bei seinen Röntgenbestrahlungen mit zwar kleineren Dosen aber viel protrahierterer Dauer in dem einen seiner Fälle (3) geschildert hat (bindegewebige Umwandlung). Auch der Pigmentgehalt und der Erythrophagismus der Milz ist nach unseren Röntgenbestrahlungen der gleiche, wie der beim Thorium beobachtete. Dass wir keine myeloide Umwandlung der Milz wie Ziegler feststellen konnten, hat ebenfalls wohl seine Ursache an der zu kurzen Wirkungsdauer der intensiven Strahlenmengen auf das Gewebe. Es stehen also unsere starken Röntgenbestrahlungen etwa in der Mitte zwischen Zieglers schwächeren protrahierten Bestrahlungen und mittelgrossen und grossen Thoriumbestrahlungen.



Das histologische Ergebnis unserer Röntgenbestrahlungen wäre darnach also qualitativ völlig das gleiche wie das von Ziegler, mit dem einzigen Unterschied, dass wir eine Follikelatrophie nicht in dem Masse wie dieser Forscher beobachten konnten, und wir daher inbezug auf die Deutung die erste sichtbare histologische Wirkung der Bestrahlung nicht ins lymphadenoide Gewebe verlegen. Ob die Reizwirkung des Myeloidgewebes direkt durch die Bestrahlung ausgelöst oder von einer Zustandsänderung am Milzapparat bedingt ist, ist eine andere Frage.

Trotzdem wir stärkere aber Strahlen-Dosen wie Ziegler verwendeten, haben wir aber doch, abweichend von Heineke, im Knochenmark keine Zellatrophie, wie beim Thorium, selbst nicht einmal im Beginn befindlich, gesehen, sondern haben vielmehr mit Röntgenstrahlen stets nur einen starken Reizungszustand erhalten. Es wäre möglich, dass diese Differenz gegenüber Thorium darin liegt, dass man bei Thorium noch stärkere Mengen strahlender Energie einverleiben kann; indes Heineke will ja Atrophie schon bei seinen anscheinend geringeren Röntgenstrahlen erhalten haben. Das Fehlen der Lymphknötchenatrophie bezw. die noch stehengebliebenen Follikel können da nicht gut auf reaktive Reizung bezogen werden; denn die Follikel sind weder hyperplastisch noch haben sie Keimcentren. Aber auch die zweifellos gegenüber den lympathischen Apparat erst primäre myeloideKnochenmarksreizung braucht nicht unbedingt absolut direkte Folge der Strahlenwirkung zu sein, sondern kann indirekte Strahlenwirkung sein, hervorgerufen durch einen Reiz, den die durch die Strahlen geschädigte oder sonstwie affizierte Milzpulpa auf das Knochenmark ausübt.

Auffallend und der Erklärung bedürftig ist nach alledem nur noch das Verhalten des Blutes, die starke Lymphopenie. Wir haben nämlich im Blut eine lymphocytäre Leukopenie mit relativer Granuloleukocytose, im Gewebe keine Lymphknötchenatrophie, aber einen deutlichen Reizungszustand des Knochenmarks beobachtet. Ziegler sieht das Primäre in der Lymphknötchenatrophie, deren Folge einerseits die Lymphopenie, andererseits die Knochenmarksreizung und eine leukämoide Granuloleukocytose sein soll. Es ist die Frage, ob nicht das Primäre in der Knochenmarksreizung bezw. in der Lymphocytolyse des Blutes liegt.

Auch wir haben, ebenso wie Ziegler, eine Abnahme der Leukocyten im Blute festgestellt, und zwar an den Lymphocyten stärker wie an den Leukocyten, nur dass unsere absoluten Zahlenverminderungen, entsprechend den grösseren Strahlendosen, noch grössere waren. (Dass bei Thorium das Blut völlig von Leukocyten befreit wurde, liegt an der stärkeren Intensität der viel grösseren Thoriumgaben. Diese Blutveränderung ist beim Thorium auch hinreichend erklärt durch die völlige Zerstörung des Knochenmarks.)

Beim Thorium blieb unerklärt allein der Umstand, dass, obwohl die Lymphknötchen nicht völlig zerstört wurden, trotzdem im Blut die Lymphocyten völlig fehlten, ja sogar früher schwanden wie die Leukocyten. Hier bei den Röntgenstrahlen ist es ganz ebenso auffallend und schwer erklärlich, dass das Blut an farblosen Blutzellen und speziell auch an solchen des Lymphadenoidgewebes verarmte, obwohl die Lymphknötchen nicht



besonders atrophisch waren, und auch an Leukocyten, obwohl das Knochenmark sogar in einem gewissen hyperplastischen Reizungszustand angetroffen wurde.

Selbst wenn man mit Helber-Linser[1]), Curschmann-Gaupp[2]) [aber Heineke sowie Klieneberger-Zöppritz[3]) sind anderer Ansicht] annehmen wollte, dass beim isolierten Bestrahlen der Milz das Knochenmark nur indirekt beeinflusst und zwar in regenerative Reizung versetzt würde, sozwar dass sich cholinartige intermediäre Leukotoxine bilden, welche in erster Linie die circulierenden Leukocyten des Blutes zur Leukolyse und dadurch zur Leukopenie bringen, die dann das Knochenmark zu ersetzen trachtet, wobei also jedenfalls in erster Linie die circulierenden Leukocyten der Vernichtung anheimfielen: so ist es doch auffallend, dass diese Leukopenie nicht nur bei unseren Versuchen mit kurzer Lebensdauer des Tieres und exorbitant starken Bestrahlungen, sondern auch bei Ziegler in der überwiegenden Zahl seiner Versuche mit schwächeren Strahlen eine andauernde war; trotz des Reizungszustandes im Mark nämlich wurde weder die Zellzahl völlig ergänzt, noch traten regenerative Jugendformen im Blute auf.

Dieses ist aber doch wohl nur so zu erklären, dass die gebildeten und sich immer vermehrenden Leukotoxine wirksam genug sind, um auch den event. Nachschub der jugendlichen Zellen fort und fort zur Leukolyse zu bringen. Mit anderen Worten, dass die deletäre Wirkung der Strahlen auf das Blut stärker ist als die Reizwirkung auf das Knochenmarksgewebe. Oder aber man muss annehmen, dass die Bestrahlung nur die Zellmobilisation nach der Zellbildung lähmt, für welche Annahme es bisher an greifbaren Unterlagen fehlt. Anders ist es nicht zu erklären, dass wir völlige Blutzellverarmung besonders der Lymphocyten im Blut finden ohne Atrophie der Lymphknötchen und mit myeloider Zellreizung im Knochenmark. Das gilt wenigstens für das normale Tier.

Dass bei krankhaft leukämischer Knochenmarkswucherung die blosse Bestrahlung der Milz auch die myelogene Knochenmarkswucherung hintanhält, ist dagegen durch die Tatsachen erwiesen. Speziell wird die Annahme, dass der zellreiche Reizzustand des Knochenmarks bei unseren Versuchen etwa nur ein indirekt regenerativer sei — bedingt durch die Leukolyse im Blut —, widerlegt durch die direkt myelotoxische Wirkung noch stärkerer Mengen strahlender Energie, wie wir sie beim Thorium zu sehen bekommen. Allerdings wird das Thorium dabei in die Gefässbahn eingeführt, von wo es direkt ins Knochenmark gelangt, während die Röntgenstrahlen nur auf die Milz appliziert werden und von hier nur indirekt irgendwie das Knochenmark alterieren.

Bemerkenswert bleibt nach alledem nur noch der Umstand, dass, bei der Bestrahlung der gesunden Milz selbst mit unseren hohen, also nicht einfach reizenden Dosen, ein zellreicher Reizzustand des Knochen-

1) Münchener med. Wochenschr. 1905. Nr. 15. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 83.
2) Münchener med. Wochenschr. 1905. Nr. 50.
3) Ebenda. 1906. Nr. 18 und 19.



marks neben der Leukopenie erzielt wird, während bei der Bestrahlung der kranken myeloleukämischen Milz ausser der Leukopenie des Blutes auch eine Wachstumshemmung der myeloischen Wucherung erzielt wird. Das Auftreten von Reizungszellen im Blut wird durch den grossen Gehalt des hämopoetischen Gewebes an Plasmazellen hinreichend erklärt.

Wir haben somit folgendes festzuhalten: Beim Thorium eine totale (temporäre) Entvölkerung des normalen Blutes, auch an Lymphocyten, bei völliger Verödung des Marks, trotz nicht ganz völliger Zerstörung des Lymphknotenapparates und des lymphadenoiden Gewebes. Bei Röntgenstrahlen eine starke nicht völlige Entvölkerung des Blutes, ausser an Lymphocyten auch an Leukocyten, trotz bestehenden Reizzustandes des Knochenmarks und ohne Atrophie der Lymphknötchen.

Im speziellen bei Röntgenstrahlen eine Differenz zwischen gesundem und krankhaftem (leukämischem) myeloischen Apparat, insofern als der letztere stärker reagiert und in seiner Wucherung beschnitten wird; ferner bei gesundem Organismus eine Differenz zwischen Blut und hämopoetischem Gewebe; wir sehen, dass die Blutlymphocyten empfindlicher erscheinen und eher vernichtet werden als die Gewebslymphocyten. Es wirken also an gesunden Tieren die Röntgenstrahlen zerstörend anscheinend vor allem und besonders kräftig auf das circulierende Blut, speziell auf dessen Lymphocyten ein, (ausserdem atrophisierend auf die Milzpulpa und reizend auf das Knochenmark); beim leukämischen Organismus dagegen stärker auf das hämopoetische Gewebe und hier stärker zerstörend auf das myeloidwuchernde.

Das Gemeinsame der Thorium- und Röntgenstrahlenwirkung ist sonach folgendes: Kleine Thorium- und Röntgenstrahlen bewirken Hyperleukocytose, grosse Röntgen- und Thoriumstrahlen Leukopenie; dabei aber Röntgenstrahlen eine Reizung, Thorium eine Zerstörung des Myeloidgewebes. Bei Thorium wie bei Röntgenstrahlen findet sich stets Pigmentzerfall und Erythrophagismus in der Milz. An sonstigen Organen bei Röntgen nichts Besonderes. Nur einmal berichtet Ziegler von beginnender Lebernekrose (Fall 3). Bei Thorium oft Leberschädigung.

C.

Wir wenden uns jetzt zum Bericht über unsere systematischen Versuche mit **Benzol** und **Benzin.** Es wurden diese Stoffe mit Oleum olivarum vermischt subcutan injiziert.

1. Vorversuche.

Explorative Vorversuche ergaben, dass für Kaninchen von 1500 g Körpergewicht 3—3$^1/_2$ ccm Benzol, zu gleichen Teilen mit Olivenöl vermischt und subcutan einverleibt, die höchst erträgliche Dose vorstellten. Bei 4 ccm Benzol schrieen die Tiere oft minutenlang unter schwerer Dyspnoe, und wohl auch vor Schmerz unter der starken lokalen Reizwirkung; bei über 4 ccm Benzol traten fast regelmässig Lähmungen der Extremitäten auf. In einem Falle Hirnherdsymptome (Hirnblutung in der Brückengegend?). Bei 5 ccm und mehr erfolgte regelmässig der Tod innerhalb $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde.



Toluol und Xylol setzten dieselben Zellveränderungen im Blut, wurden aber noch schlechter vertragen. Ich nahm deshalb von weiteren Versuchen mit diesen Mitteln Abstand.

Demgegenüber wurde Benzin in gleichen Dosen von gleich schweren Tieren noch anstandslos vertragen; auch 8 ccm Benzin zeigten noch keine irgendwie auffallenden Allgemeinerscheinungen. Erst nach einer Injektion von 9—10 ccm trat der Tod im Verlauf des folgenden Tages ein.

Aber noch ein anderer Grund war Ursache, auch die Wirkungen des Benzins auf den hämopoetischen Apparat näher zu studieren. Es zeigte sich nämlich, was auch schon Selling festgestellt hatte bei einer Vorversuchsreihe, dass sehr kleine Reizdosen von Benzol (0,5—1 ccm) eine deutlich ausgesprochene Hyperleukocytose durch Vermehrung der reifen polynucleären amphooxyphilen Spezialzellen und Mastzellen bei relativer Abnahme der Lymphocyten und Fehlen der Eosinophilen nach sich zogen[1]), während Benzin in gleichen kleinen Dosen sogleich regelmässig bereits eine ausgesprochene, allerdings nur relative Lymphocytose bei normaler Leukocytenzahl erzeugte[2]). Hier schien also prima vista ein qualitativer Antagonismus vorzuliegen, Benzol ein Leukotacticum, Benzin ein Lymphotacticum zu sein.

Auch hier konnte die Deutung theoretisch eine zwiefache sein. Dass das Benzol in kleinen Dosen schon den doch nach Uebereinstimmung aller Autoren relativ unempfindlichen Lymphocytenapparat zur Unterdrückung gebracht hätte, und dass dadurch, im Sinne Zieglers, eine hypercompensatorische Hyperleukocytose der Granulocyten entstehen konnte[3]), hat nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich. Viel wahrscheinlicher ist es, dass dieses Mittel, welches in den wirksam grossen Dosen den Leukocytenapparat zerstört, in kleinen Dosen auf eben denselben anreizend wirkt. Dieser Anreiz kann ein direkt an dem hämopoetischen Apparat und seinen Zellen angreifender irritierender Stimulus sein, er kann aber auch, ähnlich wie die Nucleinsäure, vom Blut aus chemotaktisch die Zellen zur funktionellen Betätigung herauslocken. Im Sinne dieser letzten Auffassung könnten die Experimente von J. Loeb sprechen, nach denen eine oberflächliche Lipolyse der Zellmembran Ursache der Amöbidität und der migratorischen Lokomobilität sein soll. Ein sicherer Entscheid zwischen beiden Auffassungen ist auch post mortem schwer zu treffen, denn nach beiden Reizungen, der direkt stimulierenden und der reaktiv chemotaktischen, kommt es ja zu den gleichen Zellvermehrungen. Wahrscheinlich dürften ausserdem meist auch beide Reize miteinander kombiniert wirksam werden. Immerhin sei erwähnt, dass bei fortgesetzter Applikation so kleiner Benzoldosen die Hyperleukocytose schliesslich in eine regenerative Phase trat, und dass hierbei ganz die gleichen unreifen Zellformen mit basophilem Plasma, stark basophilen, mastkornähnlichen, sehr rarefizierten Körnchen und stark vacuolisiertem Plasma beobachtet wurden, wie ich sie bei meinen

1) Leukocyten 16000, darunter Spezialleukocyten 75pCt., Monocyten 8pCt., Mastzellen 2pCt., Lymphocyten 15pCt.

2) Leukocyten 10000, Spezialleukocyten 22pCt., Lymphocyten 78pCt.

3) Dass also Benzol direkt Lymphopenie, Benzin Lymphocytose macht.



Versuchen über kombinierte Saponin-Nucleinsäurewirkung am Kaninchen gemeinsam mit Szecsi beobachtet, beschrieben und abgebildet habe[1]). Eine starke Leukopenie konnten wir selbst auch bei durch längere Zeit fortgesetzten kleinen Benzoldosen nicht erzeugen.

Dagegen bewirkten grosse Benzoldosen (3—4 g) Leukopenie und zwar mit relativer Neutropenie, d. h. relativer Lymphocytose, vermutlich infolge starker Zerstörung und Suppression des empfindlichen Leukocytenapparates mit relativem Uebergewicht des resistenten Lymphocytenapparates. Somit finden wir, dass kleine Dosen Benzol leukotaktisch, grosse Dosen negativ leukotaktisch aggressiv, i. e. leukopenisch und relativ lymphocytotisch wirken. Eine so absolute Entvölkerung des Blutes von Leukocyten, wie wir sie mit Thorium erzielen konnten, haben wir indes selbst bei fast 2 Wochen fortgesetzten Gaben grosser Benzoldosen bei unseren Versuchen nicht erzielt.

Wie ist nach allem nun die Benzinlymphocytose durch kleine Benzindosen zu erklären? Entweder man könnte annehmen, dass das Benzin qualitativ derartig beschaffen sei (und dadurch unseren therapeutischen Absichten entgegenkommt), dass es in gleich kleinen Dosen wie das Benzol, viel stärker als dieses wirksam, den leukocytären Apparat nicht erst zur Reizung, sondern direkt sogleich zur Suppression bringt und dadurch sogleich (also schon in diesen kleinen Dosen) indirekt eine Lymphocytose zur Auslösung bringt, ebenso wie Benzol dies in grösseren Dosen tut. Benzin würde dann qualitativ ebenso wie Benzol wirken, nur graduell sehr viel stärker und schon in kleinen Dosen dasselbe erzielen, wie Benzol in grossen, nur unter geringeren unerwünschten neurotoxischen Nebenwirkungen. In diesem Sinne könnte der Umstand sprechen, dass schon bei kleinen Benzindosen nicht absolute Hyperlymphocytose, sondern nur relative Lymphocytose eintritt, also dasselbe Blutbild wie bei starken Benzoldosen. Würde das der Fall sein, so hätten wir in dem Benzin ein Mittel, welches vor dem Benzol in der in Rede stehenden Hinsicht bedeutende Vorzüge hätte, nämlich neben der leichteren Diffusibilität, Exhalier- und Verbrennbarkeit, die viel stärkere Wirkung auf den myeloischen Apparat in verhältnismässig kleinen Dosen.

Die andere Möglichkeit wäre die, dass, wie das Benzol elektiv auf den Leukocytenapparat in kleinen Dosen reizend, in grossen zerstörend wirkt, ebenso das Benzin in gleicher Weise spezifisch auf den Lymphocytenapparat wirksam sei. Wäre das der Fall, dann müsste das Benzin in grossen Dosen auch die Lymphocytenbildung und Ausfuhr völlig unterdrücken. Dann aber müssten kleine Dosen absolute Hyperlymphocytose erzeugen, was in unseren Versuchen nicht der Fall gewesen ist. Immerhin wird auch diese Hypothese wohl aufstellbar, wenn man annähme, dass das Benzin einen blanderen Reiz setzt, als das eingreifendere Benzol; wissen wir doch, dass stärker reizende Noxen (Nucleoproteid der Eiterkokken, Krotonolsäure, Abrin) Leukocytose und Eiterung durch Reiz auf den Leukocytenapparat ausüben, dass dagegen die Lipoide der chronische Entzündung und Granulombildung erregenden Bakterien eine Lymphocytose unterhalten.

1) Pappenheim und Szécsi. Folia haematol. 1912. XIII.



Für diese Auffassung könnte die Tatsache und das Versuchsergebnis sprechen, dass bei einem Tier, dem Benzin + Benzol aa 0,1 eingespritzt wurde, eine Hyperleukocytose beobachtet wurde, bei der neben den polynucleären Leukocyten auch die Lymphocyten an der absoluten Vermehrung der Zellen beteiligt schienen[1]). Dann wäre das Benzin qualitativ in seiner stimulierenden Chemotaxis vom Benzol different. Gegen diese Auffassung spricht indes der Umstand, dass bei der stärkeren Benzolapplikation allein blosse relative Lymphocytose bei annähernd normaler absoluter Leukocytenzahl zur Beobachtung kam, dass also die Polynucleären absolut und relativ stark zurückgedrängt erscheinen, desgl. dass, wie schon erwähnt, kleine Dosen keine Hyperlymphocytose erzeugten.

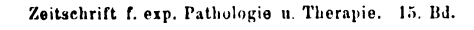
Wir haben auch Versuche mit alternierender Applikation kleiner Dosen von Benzol und Benzin angestellt und haben dabei konstatiert, dass, nachdem Benzol zwei Tage lang eine ausgesprochene und deutliche Hyperleukocytose hervorgerufen hatte, eine einmalige Injektion von Benzin sofort eine ausgesprochene Leukopenie mit relativer Lymphocytose hervorrief. Umgekehrt gelang es nicht, nach einer Benzineinwirkung mit sekundärer relativer Lymphocytose, durch Applikation kleiner Benzolmengen wieder eine Hyperleukocytose hervorzurufen; im besten Fall gelang es, das Proportionsverhältnis zwischen Lymphocyten um ein weniges zugunsten der Leukocyten zu verschieben.

Während nun fortgesetzte kleine Benzoldosen die Hyperleukocytose unterhielten und steigerten, verursachten selbst lange fortgesetzte kleine Benzindosen niemals Hyperleukocytose, sondern immer nur relative Lymphocytose mit immer stärkerer Steigerung des lymphocytären Proportionsverhältnisses. Dazu ergaben auch schon mittelgrosse Benzindosen ebenso eine deutliche Leukopenie mit relativer Lymphocytose.

Ein gleiches Blutbild, Leukopenie mit relativer Lymphocytose, erhielten wir allerdings ja auch beim Benzol, aber nur bei Verwendung grosser Dosen, so dass also in bezug auf das Blutbild mittlere Dosen Benzin (4 ccm) denselben Effekt hatten wie grosse Benzoldosen (3 ccm). Mischungen kleiner Benzol- (1 ccm) und mittelgrosser Benzindosen (3—4 ccm) addierten sich in der Wirkung derart, dass das Benzin prävalierte, d. h. es entstand deutliche Leukopenie mit relativer Lymphocytose.

Die wahre Analyse des Wirkungsmechanismus kann natürlich erst die histologische Untersuchung erbringen, d. h. mit anderen Worten welche von unseren Veränderungen zur Erklärung der beiderseitigen Blutwirkung die richtige ist und der Wirklichkeit entspricht, wird und kann sich naturgemäss erst zeigen, wenn wir das Prinzip der Wirkung am hämopoetischen Apparat selbst, bei dessen histologischer Untersuchung, festgestellt haben werden.

Erwähnt mag indes zu dieser Frage noch hier schon werden, dass wir aus einer zu diesem Zwecke angestellten kleinen Versuchsreihe den



1) Leukocyten 14500, darunter polynucleäre Spezialzellen 72 pCt., Lymphocyten 28 pCt.



Eindruck gewonnen haben, dass nach dem Aussetzen der Applikationen das Blutbild sich bei den Benzintieren rascher ad integrum zurückfindet (3—4 Tage), als bei den Benzoltieren nach entsprechenden grossen Dosen (8—10 Tagen). Indessen sind nach dieser Hinsicht unsere Versuche nicht zahlreich genug gewesen, um hier schon eine Gesetzmässigkeit mit Bestimmtheit aufstellen zu können.

Ganz besonders aber möge schon jetzt hervorgehoben werden, dass wir in keinem einzigen unserer Versuche weder mit Benzol noch auch selbst mit Benzin, selbst bei lange fortgesetzter Einverleibung, eine derartige schnelle absolute Leukopenie und totale Befreiung des Blutes von Leukocyten erzielt haben, wie wir sie experimentell bei Thorium nach einer einzigen maximalen Injektion erhalten hatten. Unsere bei Benzol und Benzin beobachteten Leukopenien gingen unter eine Zahl von 700 Leukocyten pro 1 cmm Blutes nicht herunter.

2. Eigentliche Versuche (Versuche mit Benzol und Benzin).

A. Benzolversuche.

Wirkung auf das Blut.

Vorbemerkung: Selling spritzte im Durchschnitt 2 ccm Benzol täglich 2—9 Tage lang ein, worauf die Tiere nach längerer oder kürzerer Zeit eingingen. Dabei fand er starke Reduction der Leukocytenzahl (gelegentlich 700 pro 1 cmm Blut) vornehmlich bedingt durch Verschwinden der polynucleären Leukocyten aus der peripherischen Circulation (entsprechend der prävalierenden Wirkung des Benzols am myeloischen Apparat). Der Leukopenie geht oft eine temporäre initiale oder prodromale Hyperleukocytose voraus.

Wir haben, um das Prinzip der Benzolwirkung und ihre sonstigen toxikologischen Eigenschaften festzustellen, grössere Dosen als Selling verabfolgt. Dieser gab 1 ccm pro 1 kg Körpergewicht; wir haben ausser solchen kleinen Dosen meist das doppelte und dreifache gegeben.

Da wir das Benzol nur in Rücksicht auf seine antileukocytäre Wirkung studierten, haben wir dem Erythrocyten- und Plättchenbefund am Blut nur in qualitativer Hinsicht Aufmerksamkeit geschenkt. Es sei vorweg bemerkt, dass wir auffällige Besonderheiten hier weiter nicht bemerkten. Es sei denn, dass die Plättchen im Blut persistierten, obwohl gelegentlich die Megakaryocyten im Mark völlig geschwunden schienen.

Auszüge aus den Protokollen einiger besonders histologisch instruktiver Versuche.

Kaninchen 191. Gewicht 1300 g. Blut: normale Verhältnisse mit relativer physiologischer Hyperlymphocytose. Leukocytenzahl 13000.

16. 9. Benzol 1,0 ccm + Oleum olivarum 6,0.

17. 9. Leichter Grad von Hyperleukocytose (16000) durch die polynucleären Spezialzellen bedingt. Neben den polynucleären Spezialleukocyten finden sich nur noch Lymphocyten, Mastzellen und spärliche Reizungszellen. Eosinophile und grosse Lymphoidzellen fehlen. Benzol 2,5 + Oleum olivarum 4,0.

18. 9. Deutlicher Leukocytensturz (10000), indes immer noch mit Prävalenz



der polynucleären Leukocyten. Hier und da ein paar Reizungszellen, sonst keine pathologischen Zellformen. Benzol 2,0 + Oleum olivarum 8,0.

19. 9. Leukocyten von gleicher Zahl und mikroskopischem Verhalten wie gestern. Es prävalieren noch immer die polynucleären Leukocyten. Grosse mononucleäre Lymphoidzellen werden nicht beobachtet, desgleichen keine Eosinophile. Benzol 4,5 + Oleum olivarum 6,0.

21. 9. Starke Leukopenie (4000). Das Verhältnis der Polynucleären zu den Leukocyten hat sich umgekehrt. Es werden im mikroskopischen Präparat fast nur noch kleine Lymphocyten gefunden.

22. 9. Benzol 2,0 + Oleum olivarum 6,0. Weitere Abnahme der Leukocyten (2100), Neben den immer noch prävalierenden kleinen Lymphocyten werden heute wieder einige polynucleär granulierte Leukocyten gefunden.

Benzol 4,0 + Oleum olivarum 4,0. Exitus nach $^1/_2$ Stunde.

Bei der Nekropsie erscheint das Knochenmark dunkelrot, die Knochenkapsel nicht mehr ganz ausfüllend, aber noch gut konsistent. Die Milz klein und dunkel. Leber, Niere, Lunge, Nebenniere ohne äusserliche Besonderheiten.

Kaninchen 201. Gewicht 1920 g. Blut mikroskopisch ohne Besonderheiten. Leukocyten (10200).

28. 9. Benzol 3,0 + Oleum olivarum 6,0.

29. 9. Deutlicher Leukocytensturz (3900). Starke relative Lymphocytose. Mikroskopisch findet man nur noch vereinzelt polynucleäre Granulocyten. Benzol 1,5 + Oleum olivarum 6,0.

30. 9. Vermehrung der Leukocyten gegen gestern (6500). Mikroskopisch finden sich wieder stärker polynucleäre Leukocyten neben den Lymphocyten. Auch die Mastzellen sind wieder in grösserer Menge vorhanden. Benzol 3,0 + Oleum olivarum 6,0.

1. 10. Erneute Abnahme der Leukocyten (1900). Die Polynucleären haben ebenfalls wieder abgenommen. Die Zellzahl ist also auf Kosten der Polynucleären vermindert. Mikroskopisch an den Zellen nichts Besonderes. Benzol 2,0 + Oleum olivarum 6,0.

2. 10. Leukocyten (1100). Mikroskopisch finden sich ausserordentlich wenige leukocytäre Elemente, dieselben sind ausschliesslich Lymphocyten. Benzol 2,0 + Oleum olivarum 8,0.

3. 10. Das Tier wird getötet.

Nekropsie: An den Organen äusserlich, abgesehen von starker Anämie, nichts Besonderes, speziell nicht an Leber und Nieren. Die Milz ist wohl entwickelt und von normaler Farbe. Das Knochenmark ist nur an den oberen Epiphysen dunkelrot, in den Diaphysen aber graurot fetthaltig.

Das Ergebnis unserer Benzolversuche in bezug auf das Blut steht im grossen und ganzen völlig in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen von Selling. Es ergibt sich aus unserer Benzolversuchsreihe, dass das Benzol schon in Dosen von 4 ccm nicht mehr vertragen wurde, dass es in ganz kleinen Dosen (1—2 ccm) bei mittelstarken Tieren eine Hyperleukocytose durch Vermehrung der polynucleären Spezialleukocyten hervorrief[1]), dagegen bei unseren grösseren Dosen (3—4 ccm) eine hochgradige

1) Und zwar fanden wir diese Hyperleukocytose bei kleinen Dosen stellenweise ziemlich anhaltend; erst bei grösseren Dosen erhielten wir Leukopenie. Auch Selling hat bei seinen kleinen Dosen Hyperleukocytose beobachtet, aber nur vorübergehend als initiale Leukocytose. Sie wurde sehr bald von Leukopenie abgelöst und gefolgt.

leukopenische Verminderung (1190) der Leukocyten mit relativer Hyperlymphocytose, d. h. also mit relativer Granuloleukopenie. Die kleinen Dosen bewirken also wohl fraglos eine chemotaktische Reizung, die grossen eine Abnahme der polynucleären Blutleukocyten. Ob diese auf Zerstörung der Zellen im Blut, auf Behinderung ihrer Zellbildung, d. h. Zerstörung dieser Zellen im Knochenmark, oder bloss behindertem Uebertritt aus dem Knochenmark ins Blut beruht, wird die histologische Untersuchung zeigen müssen. Die histologische Untersuchung wird dabei auch die relative Lymphocytose zu erklären haben, die bei grösseren Dosen wohl nicht einfach durch direkte Reizung der Lymphocyten zustande kommt, sondern, was wahrscheinlicher sein dürfte, nur indirekt durch irgendeine abstossende Wirkung auf die Leukocyten.

Der Unterschied gegenüber Röntgen- und Thoriumstrahlen scheint hiernach der zu sein, dass die Lymphocyten sich bei Benzol in unseren Versuchen resistenter erwiesen als die Granulocyten und nicht aus dem Blut ganz zum Verschwinden gebracht werden konnten, vielmehr immer noch persistierten, wenn die Granulocyten schon so gut wie völlig verschwunden sind, während sie bei Röntgen- und Thoriumstrahlen zuerst weichen.

Histologische Untersuchung.

Vorbemerkung. Es konnte selbstverständlich nicht unsere Absicht sein, die toxikologische Giftwirkung der in Rede stehenden Stoffe histologisch nach allen Richtungen zu verfolgen. Wir haben daher vorläufig von dem Bericht über die Ergebnisse der Spezialfärbungen etwa in bezug auf Nervenstrangdegenerationen, Verhalten der Gefässelastica, Verhalten der Lipoide in Leber und Nebennieren, sowie der Glykogenverteilung Abstand genommen und beschränken uns vor der Hand allein auf das allgemein histologische Verhalten der Organe. Allein am hämopoetischen Apparat haben wir die für denselben in Betracht kommenden spezielleren Färbungen in notwendigen Fällen mit herangezogen.

Im allgemeinen begnügten wir uns mit allgemeinen histologischen Uebersichtspräparatfärbungen, wie sie in ganz vorzüglicher Weise durch die neue kombinierte May-Giemsa-Essigsäuremethode zum Ausdruck gebracht werden, welche Methode ganz wundervolle Differenzierungen, ausser am hämopoetischen Apparat speziell an Niere und Hypophyse, nächstdem an Leber, Nebenniere, Lunge und, nach Formol-Alkohol-Fixation, auch an dem Centralnervensystem ergibt. Sie gibt hier in einfachster Weise ganz hervorragend schöne Nisslfärbung der Ganglienzellen. Die Organe wurden fixiert in dem für diese Zwecke meist vorzüglichen Orthschen Gemisch (Müller-Formol), welches besonders für den hämopoetischen Apparat völlig ausreichend ist.

Aus den Ergebnissen Sellings sei kurz rekapituliert, dass dieser Forscher in der Milz zwar ein Hervortreten der Keimcentren der Malpighischen Körperchen wahrgenommen haben will, dass er aber in der kleinzelligen Zone der Follikel Zeichen des Zellzerfalls, pyknotische und karryorrhektische Kerne beobachtet haben will, ähnlich wie wir sie beim Thorium fanden. In den Sinus fand er mononucleäre Pigmentzellen,



in den Pulpasträngen kleine Lymphocyten, grosse Zellen mit breitem Plasma und viel Polynucleäre.

Im Knochenmark fand er, ganz wie Heineke bei Röntgenstrahlen, eine Atrophie des Knochenmarks, und zwar sollen hier die lymphoiden Zellen stärker resistent sein als die Granulocyten. Er betont also, dass das myeloide Gewebe stärker geschädigt wird als das lymphadenoide, wie ja auch im Blut dio Polynucleären stärker von der Reduktion betroffen sind als die Lymphecyten.

Folgendes sind unsere Befunde speziell hinsichtlich der oben erwähnten Tiere:

Kaninchen 191. Das Knochenmark (der langen Röhrenknochen) zeigt vor allem ausserordentlich starke Hyperämie.

Die Gefässe sind stark erweitert und strotzend mit Blut gefüllt.

Die normale Fettgewebszeichnung ist verwischt, wenn auch vorhanden und nicht durch Hyperplasie des Zellparenchyms verloren gegangen, sondern in einem collabiert atrophischen Zustand begriffen.

Das Knochenmark ist zellarm, indessen nicht in besonders auffallender Weise; speziell sind oxyphil- und amphooxyphilgekörnte Zellen und vor allem auch Megakaryocyten in reichlicher Menge vorhanden. Die lymphoiden Zellen auffallend spärlich oder fehlend.

Die Milz zeigt histologisch keine Besonderheiten, speziell weder Lymphknötchenatrophie noch myeloide Pulpametaplasie. Sie ist dagegen strotzend mit Blut gefüllt und enthält in ihren Bluträumen zahlreiche pseudoeosinophile Spezialleukocyten. Die Pulpa enthält im übrigen sehr viel Pigment und zeigt Erythrophagenbildung. An den Stellen, wo die Sinus besonders erweitert sind, sieht man deutlich einen Uebertritt von kleinen Lymphocyten- und grossen endotheloiden Monocyten-Zellformen in das Blut.

Die Lungen sind stark ödematös mit seröser Flüssigkeit durchtränkt, sonst ohne Besonderheiten.

Die Leber: Es besteht diffuse parenchymatöse Hepatitis mit beginnendem Zerfall des Zellprotoplasma. Die Capillaren sind stark erweitert und mit pseudoeosinophilen Leukocyten angefüllt.

Nieren: Das Organ zeigt, besonders in der Rinde, in das Mark hinein verlaufende Züge beginnender Nekrobiose. Die Epithelien der Harnkanälchen färben sich hier nur noch schwach diffus und rein oxyphil. Die Kerne sind ausserordentlich schwach färbbar. Es besteht eine äusserst starke Glomerulitis mit völlig verwischten Konturen der Glomeruli, dabei aber Kern- und Blutreichtum der Glomerulusschlingen. Nur hieran sind die Glomeruli noch als solche zu erkennen.

Nebennieren im allgemeinen ohne Besonderheiten. Das Mark ist reich an chromaffiner Substanz.

In Gehirn und Rückenmark zeigen die Ganglienzellen keinerlei besonders hervorstechende Abnormitäten; besonders ist die Tigroidsubstanz nach Form und Anordnung gut erhalten.

Also: mässige Knochenmarksparenchymatrophie bei stärkster hyperämischer Congestion und schwere Nephritis. Während das periphere Blut an Leukocyten verarmt ist, findet sich bei diesem Tier eine Ansammlung derselben in den inneren Organen.

Kaninchen 201. Das äusserst zellreiche Knochenmark der langen Röhrenknochen ist deutlich hypertrophisch, speziell durch Vermehrung der Granulocyten, während die lymphoiden Zellen eher vermindert als vermehrt scheinen. Megakaryocyten in Menge, keine Fettareolenstruktur.



Milz ohne Besonderheiten. Keine Knötchenatrophie, keine myeloide Metaplasie. Das Organ ist äusserst blutreich und zeigt in den Bluträumen ausserordentlich zahlreiche polynucleäre Granulocyten.

Darmfollikel (Appendix) ohne Besonderheiten, speziell keine Atrophie.

Lungen ohne Besonderheiten des Gewebes. Die Bläschen sind allerdings völlig mit Blut gefüllt, doch dürfte das von der Art des unnatürlichen Todes des Tieres durch Nackenschlag herrühren.

Leber zeigt ausgedehnte, äusserst starke, herdweis angeordnete degenerative Fettmetamorphose des Parenchyms.

Nieren ohne Besonderheiten.

Nebennieren ohne Besonderheiten, viel chromaffine Substanz.

Das histologische Ergebnis unserer angestellten Benzolversuche werden wir etwa folgendermassen zusammenfassen können:

Wir teilen die histologischen Befunde unserer Benzolversuche ein in solche am hämopoetischen Apparat (Knochenmark und Milz) und solche an den sonstigen drüsigen und parenchymatösen Organen.

Am hämopoetischen Apparat hatte Selling bei seinen Benzolversuchen an den Lymphknoten (ebenso wie Ziegler und Heineke bei Röntgenstrahlen) und am Knochenmark (ebenso wie Heineke bei Röntgenstrahlen) Atrophien festgestellt und zwar am Knochenmark stärker als am Lymphfollikelapparat. Hier am Knochenmark will er, ebenso wie wir bei Thoriumversuchen, höhere Resistenz der lymphoiden als der granulierten Zellen gefunden haben.

Wir haben beim Benzol, ganz wie Selling, ebenfalls meist eine mehr oder minder deutliche Knochenmarksatrophie, wie sie auch das Thorium setzt, nur in viel schwächerem Grade gefunden, dagegen in den Lymphknoten, abweichend von Selling und ähnlich wie bei Röntgenstrahlen, einen Zustand von Indifferenz oder schwacher Reizung, jedenfalls niemals deutliche Atrophie, ja eher hier und da Bilder, die für beginnende Hypertrophie sprechen könnten. Dazu kommt, dass wir in der Milz Bilder von Uebergang lymphoider Zellen ins Blut, dagegen in einzelnen Fällen eine Anschoppung granulierter Blutleukocyten in Milz und Leber fanden.

Diese Differenzen zwischen uns und Selling dürfte dadurch bedingt sein, dass Selling fortgesetzt kleine Dosen (1—2 ccm), wir kürzere Zeit grössere Dosen (3 ccm) verabfolgt haben.

Das würde zu der von uns gefundenen relativen Lymphocytose ganz gut passen. Die Atrophie des Knochenmarks harmoniert ebenfalls mit dem Blutbefund, d. h. dem fast völligen Granulocytenschwund. Es schwinden also die Leukocyten aus dem Blut teils durch Ansammlung in den inneren Organen, teils durch behinderte Nachbildung aus dem Knochenmark. Die Lymphocyten restieren, indem sie im Blut selbst nicht über die Norm zerstört werden, vielmehr von der Milz und den Lymphknötchen, wenn auch vielleicht nur in geringerem Masse, nachgeliefert werden. Wir fanden nämlich an den Lymphknoten ein ähnliches, allerdings nicht ganz identisches Bild wie bei der Röntgenisierung, am Knochenmark aber prinzipiell gleiche, wenn auch wesentlich schwächer ausgeprägte Bilder von Atrophie wie beim Thorium. Besonders erwiesen

sich beim Thorium hier im Knochenmark die lymphoiden Zellen resistenter als die Granulocyten, während beim Benzol das umgekehrte der Fall zu sein scheint.

Im ganzen schienen also durch Benzol die Lymphknoten und Milz wenig, dagegen das Knochenmark schwerer geschädigt.

An den sonstigen Organen fanden wir an den Ganglienzellen des Centralnervensystems keine besonderen toxischen Störungen der Tigroidanordnung. An den Nebennieren und Lungen auch nicht irgendwie Besonderes. Am schwersten und zwar fast konstant verändert waren, ähnlich wie bei der Thoriumbestrahlung, als die hierbei empfindlichsten Organe, die Leber und besonders die Nieren. Hier fanden wir bei den von uns verabfolgten Dosen fast stets schwerere Formen, besonders parenchymatöser und glomerulitischer Nephriten; und zwar sind die Nierenentzündungen hier beim Benzol viel stärker als bei Thoriumbestrahlung, während die Leber sich beim Thorium als das empfindlichere Organ erwies.

Es ist also Benzol beim normalen Kaninchen jedenfalls ein schweres Nierengift in den Dosen, welche grössere Leukopenie hervorrufen.

Nach alledem kann man sagen, dass in der Tat, wie wir in Uebereinstimmung mit Selling fanden, das Benzol besonders electiv das Knochenmark schädigt, und dass sich hier das Knochenmark in der Tat in gewisser Beziehung ähnlich wie beim Thorium verhält. Das Knochenmark ist bei Benzol (nebst Niere und Leber) das empfindlichste und am meisten geschädigte Organ. Die Wirkung am Knochenmark ist indes doch sehr viel schwächer als bei Thorium, und während nach unseren Feststellungen beim Thorium hier besonders die hochdifferenzierten Granulocyten zuerst schwinden und durch das Restieren der Lymphoidzellen eine nachmalige Neubildung von Granulocyten möglich bleibt, scheint hier eher eine vermehrte Umbildung der Lymphoidzellen zu Granulocyten stattgefunden zu haben, insofern als die Lymphoidzellen zuerst verloren gegangen scheinen.

Die Blutzellen, soweit sie im Blut circulieren, werden hier aber nicht so geschädigt wie durch Röntgenstrahlen und Thorium, speziell persistieren beim Benzol, ganz im Gegensatz zu den Röntgenstrahlen, die Lymphocyten auffallend viel länger als die Leukocyten (während sie bei Röntgen- oder Thoriumstrahlen zuerst verschwinden), womit harmoniert, dass wir die Milz und ihre Lymphknötchen beim Benzol im ganzen wenig geschädigt fanden. Die Granulocyten schwinden aber aus dem peripherischen Blut in Fällen von kurze Zeit hindurch verabfolgten grossen Dosen in erster Linie nicht, wie Selling meint, ausschliesslich durch Leukolyse und verringerte Bildung aus dem Knochenmark, sondern neben der verringerten myelogenen Bildung besteht gelegentlich auch eine Ansammlung bzw. eine Flucht aus der Peripherie in die parenchymatösen Organe hinein, besonders in die Milz und Lebercapillaren mit ihrer verlangsamten Circulation.

Wir haben somit beim Benzol, auch in der stärkst ertragbaren Dosis, eine deutliche Wirkung auf die cursierenden Blutzellen selbst nicht mit Sicherheit wahrgenommen, fast in allen Fällen aber eine starke Nierenentzündung, die bei den grösseren Dosen zu schwersten Ent-



zündungen und Schädigungen des Organs führen kann. (Beim Thorium finden wir die Leber empfindlicher als die Nieren.)

Unsere Feststellungen bringen also als neu die leichte Vulnerabilität der Nieren gegenüber diesem Gift. Sie weichen von den Ergebnissen und Deutungen Sellings darin ab, dass wir bei unseren zwar kürzer fortgesetzten, aber mit grösseren Dosen angestellten Versuchen keine so hochgradige Atrophie des Knochenmarks, und eine greifbarere Atrophie des Lymphadenoidgewebes meist überhaupt gar nicht feststellen konnten, dass die Atrophie des Knochenmarks wesentlich auf einem Schwund der lymphoiden Markzellen beruhte, die Granulocyten aber nur quantitativ vermindert erschienen; dass schliesslich die absolute und relative Leukopenie des peripheren Blutes hier und da zum Teil wenigstens mitbedingt wird durch eine blosse Ansammlung der Leukocyten zentral in den parenchymatösen Organen, besonders der Leber und Niere.

Es mögen jetzt noch kurz einige Versuchsprotokolle einer Reihe von Tierversuchen folgen, die später mit Kaninchen einer angeblich besonders widerstandsfähigen russischen Rasse vorgenommen wurden, um die Vergiftung eventuell längere Zeit hindurch aufrecht erhalten und durchführen zu können, und bei denen das Blut nur mikroskopisch, nicht durch Zählung geprüft worden war. Auch hier war durchweg ein rapider Leukocytensturz und eine starke Verarmung, wenn auch nicht totale Verödung des Blutes an Leukocyten feststellbar gewesen. Aber auch wo die polynucleären Spezialzellen vielfach ganz geschwunden schienen, persistierten immer noch einige lymphocytäre und besonders einige grosse unreife lymphoide Elemente.

Benzoltiere.

Kaninchen 266. Gewicht 970 g.

Am 15. 11. subcutane Injektion von Benzol 3,0 ccm, Oleum olivarum 6,0 ccm.

16. 11. dasselbe.

18. 11. dasselbe.

19. 11. Exitus letalis. Das Tier war unter der Behandlung ausserordentlich abgemagert und hatte vom zweiten Tage an fast gar nichts mehr gefressen. Bei der Nekropsie erscheint die Milz ausserordentlich klein und schwärzlich, das Knochenmark sehr rot, Leber und Niere ohne Besonderheiten.

Histologische Untersuchung.

Knochenmark: erscheint total atrophisch, wie ausgepinselt, nur noch aus dem Reticulum und starkem Blutgehalt bestehend. Parenchymzellen sind völlig geschwunden.

Milz: erscheint wie ausgepinselt; besteht nur noch aus Reticulum und Reticumzellen; die Parenchymzellen fehlen in Pulpa und Follikeln.

Niere: es besteht starke parenchymatöse Schädigung, stellenweise bis zur Nekrobiose, daneben Glomerulitis (Kernreichtum und Hyperämie der Glomerulusschlingen) nebst Exsudat im Kapselraum. Keine Blutungen.

Leber: zeigt partielle strichförmige Nekrosen, schwere parenchymatöse Schädigung. An manchen Partien erscheinen die Leberzellkerne ganz klein, verklumpt und pyknotisch, während das Zellprotoplasma ungefärbt ist.

Kaninchen 296. Gewicht 2070 g.

Am 15. 11. Benzol 3,5, Oleum olivarum 6,0 subcutan.



Am 16. 11. Benzol 3,5, Oleum olivarum 6,0 subcutan.
Am 18. 11. dasselbe.
Am 21. 11. dasselbe.
Am 23. 11. dasselbe. Gewicht an diesem Tage 1400 g.
Am 24. 11. Exitus.

Histologische Untersuchung.

Knochenmark: zeigt neben ausserordentlich starker Gefässerweiterung und Anschoppung ausgesprochene Parenchymatrophie. Man sieht fast nur noch stromatische Elemente.

Milz: zeigt eine mässige Verkleinerung der Follikel, aber sonst keine wesentlich auffälligen Besonderheiten.

Nebennieren: ohne Besonderheiten.

Niere: starke Parenchymschädigung mit Oedem des gesamten Gewebes. Cylinder nicht wahrnehmbar.

Leber: Capillaren und grössere Gefässe nicht wesentlich erweitert, es finden sich kleinste circumscripte nekrotische Partien.

Kaninchen, Kopf blau. Gewicht 1130 g.
21. 11. Benzol 2,0, Oleum olivarum 8,0.
23. 11. Benzol 2,5, Oleum olivarum 8,0.
25. 11. Benzol 2,5, Oleum olivarum 7,0.
29. 11. Benzol 2,5, Oleum olivarum 7,0.
2. 12. Benzol 2,0, Oleum olivarum 8,0.
3. 12. Exitus.

Histologische Untersuchung.

Knochenmark: es besteht bei starkem Blutgehalt, Erweiterung und Anschoppung der Gefässe eine starke Parenchymatrophie. Die Granulocyten erscheinen fast völlig geschwunden, neben den stromatischen Zellen finden sich nur noch einzelne lymphoide Elemente.

Milz: Follikel anscheinend verkleinert, aber nicht übermässig atrophisch. Pulpa mit einer grossen Menge phagocytierender Sinusendothelien durchsetzt.

Nieren: das Gewebe erscheint stark ödematös geschwollen und von herabgesetzter Färbbarkeit des Kanälchenepithels.

Leber: zeigt zahlreiche und in diesem Falle auffallenderweise centrale Nekrosen.

Blinddarmappendix: enthält Coccidien, sonst ohne Besonderheiten.

Zusammenfassendes Ergebnis.

Bei diesen Versuchen mit Tieren einer besonderen Rasse ergab sich in der Tat als constantes Ergebnis in einzelnen Fällen der **Benzolvergiftung** analog den Feststellungen Sellings eine schwere fast absolute Atrophie des myeloiden Knochenparenchyms mit einer sehr hochgradigen, wenn auch nicht absoluten und totalen Blutleukopenie; die Schädigung des lymphatischen Parenchyms, besonders in der Milz, ist auch hier im ganzen gering, jedenfalls bedeutend geringfügiger, als beim Mark, immerhin stellenweise etwas grösser als bei den früheren Kaninchen. Die schwere Knochenmarksschädigung ist aber auch hier in allen Fällen verbunden und sozusagen erkauft mit starker Reizung und zum Teil nekrotischer Alteration des Nierenparenchyms und nekrotischen Degenerationen der Leber.

Vergleich der Ergebnisse mit strahlender Energie und Benzol.

Am **Blut** fand nach Röntgenisierung Heineke eine Leukopenie bis tausend durch völliges elektives Verschwinden allein der Lymphocyten.

Ziegler Leukopenie nicht unter 2400, ebenfalls nur durch die Abnahme der Lymphocyten bis zu einem Prozentverhältnis von 1,4 pCt.

Bei **Benzol** fand Selling am Blut Leukopenie bis 700 Zellen durch Abnahme der verschiedenen Granulocyten und Monocyten. Er findet Lymphocytenzahlen von 32—86 pCt.

Was die Veränderungen am hämopoetischen Apparat betrifft, so finden Ziegler und Heineke bei Röntgenstrahlen am Lymphadenoidgewebe eine Atrophie; am Myeloidgewebe findet Heineke ebenfalls Atrophie, Ziegler umgekehrt einen Reizungszustand.

Bei Benzol fand Selling eine Atrophie an Knochenmark und Lymphadenoidgewebe, die aber am Lymphadenoidgewebe stärker ist. Er findet an den Lymphknötchen Pyknose und Kernzerfall, am Knochenmark völligste Aplasie. Neben fixen Elementen finden sich hier nur noch Lymphocyten und polyblastische Lymphoidzellen; diese sind am aller resistentesten und bleiben noch vorhanden, wenn alle anderen Knochenmarkselemente bereits verschwunden sind.

Wir sehen hieraus, dass nach Angaben der Autoren und im Gegensatz zu den Ausführungen von Selling keineswegs eine völlige Analogie und Gleichartigkeit der Wirkungen der Röntgenstrahlen und des Benzols besteht. Nach Röntgenstrahlen schwinden nach übereinstimmender Meinung der Autoren aus dem Blut die Lymphocyten, nach Benzol persistieren am längsten die Lymphocyten. Nach Röntgenstrahlen scheint eine Atrophie des Lymphadenoidgewebes, jedenfalls kein Reizzustand (Heineke, Ziegler), das konstante zu sein, verbunden anscheinend mit einer direkten oder indirekten Reizwirkung auf das Knochenmark (Ziegler); nach Benzol besteht fraglos eine Atrophie des Knochenmarks.

Das histologische Verhalten der Gewebe würde hiernach auch ganz gut den Blutbefund erklären: bei Röntgenstrahlen Lymphopenie, bei Benzol Leukopenie und relative Lymphocytose.

Gegenüber diesen bei allen Autoren konstanten Feststellungen dürften die von Heineke beobachtete Atrophie des Marks nach Röntgenstrahlen und die von Selling beobachtete Atrophie der Lymphknötchen bei Benzol von untergeordneter Bedeutung und durch Besonderheiten der Einzelfälle zu erklären sein.

Gegenüber den mitgeteilten Befunden der Autoren fanden nur wir (Pappenheim) bei **Thorium** absolute Lympho- und Leukopenie mit vollständiger Verödung des Knochenmarks bis auf spärliche lymphoide Zellreste. Atrophie mässigen Grades der Lymphknötchen verbunden mit Pyknose und Karryorrhexis und bindegewebiger Zellumwandlung im Keimcentrum und in den interfolliculären Strängen; hochgradigen Zellschwund der Milzzellen in Pulpa und Follikel.

Bei **Röntgenstrahlen** im Blut keine völlige Zellentvölkerung, vielmehr Zahlen, die etwa den von Ziegler gefundenen entsprechen, also eine immerhin ziemlich beträchtliche Leukocytenabnahme, die fast allein



auf Konto der Lymphocyten zu setzen ist, die stellenweise völlig aus dem Blut verschwunden sind. Am hämopoetischen Gewebe fanden wir keine irgendwie beträchtliche Atrophie der Follikel, dagegen einen gewissen Reizzustand am Knochenmark.

Unser röntgenologischer Blutbefund stimmt also überein mit Ziegler, desgleichen unser Knochenmarksbefund. Heineke hat demgegenüber stärkere Zellabnahme im Blut und Zellabnahme auch am Knochenmark beobachtet.

Bei **Benzol** fanden wir am Blut eine Zellabnahme bis auf 1000, verbunden mit relativer Lymphocytose, gelegentlich mit bedingt durch centrale Granulocytenansammlung.

Am hämopoetischen Apparat keine besonders auffällige Milz- und Lymphknötchenatrophie, im Gegenteil hier eher öfters einen gewissen funktionellen Reizzustand; im Knochenmark dagegen stets eine mehr oder minder deutliche Atrophie, keineswegs stets so hochgradig wie beim Thorium und im Gegensatz zum Thorium und, abweichend von Sellings Angaben, vielfach mit einem Schwund der myeloiden Lymphoidzellen und einer Persistenz der Granulocyten einhergehend.

Also im Blutbefund der Benzolvergiftung stimmen wir mit Selling ziemlich überein, in bezug auf das hämopoetische Gewebe weichen wir insofern ab, als wir nicht lymphadenoide Knötchenatrophie fanden, sondern eher einen gewissen Grad von Hypertrophie der kleinzelligen Rundzellzone.

In der Milzpulpa war der Befund bei Röntgenstrahlen, Thorium und Benzol der gleiche; das atrophische Organ zeigt starke Pigmentbildung und Pigmentzellenanhäufung besonders in den Sinus.

Während wir indes bei den Röntgenstrahlen dazu kamen, eine lympholytische Wirkung jedenfalls auch auf das Blut als nicht unmöglich erörtern zu müssen, wird nach unseren Versuchen beim Benzol die absolute und relative Leukopenie erklärt durch die Atrophie des Knochenmarks und stellenweise durch die Ansammlung von Leukocyten in den inneren Organen; die relative Lymphocytose ausserdem noch durch Neubildung in den lymphatischen Lymphknötchen. Während beim Thorium an sonstigen parenchymatösen Organen vor allem die Leber an erster Stelle geschädigt war, erwies sich hier beim Benzol die Niere als das empfindlichste und vulnerabelste Organ.

	Röntgen			Thorium			Benzol		
	Milz	Mark	Blut	Milz	Mark	Blut	Milz	Mark	Blut
Selling .	—	—	—	—	—	—	Atrophie	Atrophie	Lymphopenie
Heineke.	Atrophie	Atrophie	Absolute und relative Lymphopenie	—	—	—	—	—	—
Ziegler .	Atrophie	Reizmark	Relative Lymphopenie und Leukocytose	—	—	—	—	—	—
Pappenheim . .	Normal	Reizmark	Absolute und relative Lymphopenie	Starke Lymphknötchen und Pulpaatrophie	Hochgradigste Parenchymatrophie	Absol. Leukopenie	Normal	Atrophie	Absol. Leukopenie u. relat. Lymphocytose

Der Unterschied zwischen Benzol- und Röntgenwirkung ist also nach unseren Versuchen: bei Röntgenstrahlen Reizmark und absolute Leukopenie (also relative Neutrocytose); bei Benzol Markatrophie mit absoluter Leukopenie plus relativer Lymphocytose (also relative Neutropenie).

D. Benzinversuche.

Auszug aus einigen Protokollen.

Wirkung auf das Blut.

Kaninchen 186. Gewicht 1400 g. Blut: normale Verhältnisse. Leukocytenzahl (9800).

15. 9. 2,0 ccm Benzin + 6,0 ccm Oleum.

16. 9. Leukocytenzahl (7600). Es besteht relative Lymphocytose von 75 pCt. Die vorhandenen Granulocyten, Spezialzellen und Mastzellen von normalem Aspekt. Benzin 2,0 ccm + Oleum olivarum 6,0 ccm.

17. 9. Leukocytenzahl (5100). Im Blut keine Mastzellen und Eosinophilie. Die Lymphocyten prävalieren ausserordentlich stark. Die spärlichen Granulocyten, die man findet, sind mikroskopisch ohne Besonderheiten. Benzin 2,0 ccm + Oleum olivarum 6,0 ccm.

18. 9. Keine Untersuchung. Keine Einspritzung.

19. 9. Leukocytenzahl (3800). Starke Prävalenz der Lymphocyten. Die vereinzelten Granulocyten, die man findet, sind heute unreife Jugendformen mit einfacher gestaltetem plumpem Myelocytenkern und basophilem, sehr spärlich granuliertem Protoplasma. Benzin 3,0 ccm + Oleum olivarum 5,0 ccm.

21. 9. Leukocytenzahl (2700). Im mikroskopischen Präparat finden sich heute eigentlich nur noch Lymphocyten, ein einziger Promyelocyt wird gefunden.

22. 9. Benzin 4,0 ccm + Oleum olivarum 4,0 ccm.

23. 9. Starke Leukopenie (1800). Mikroskopisch finden sich im Blut überhaupt nur noch spärliche Lymphocyten. Benzin 6,0 ccm + Oleum olivarum 4,0 ccm.

24. 9. Zählung ergibt 850 Leukocyten. Mikroskopisch finden sich in 4 Präparaten 6 Lymphocyten. Benzin 8,0 ccm + Oleum olivarum 10,0 ccm.

25. 9. Das Tier ist über Nacht gestorben.

Nekropsie: Knochenmark dunkelrot. Milz klein und schwärzlich. Nieren stark blutreich. Leber stark fettig.

Kaninchen 223. Gewicht 1500 g. Blut zeigt normale Verhältnisse. Leukocytenzahl (11000).

25. 9. Benzin 5,0 ccm + Oleum olivarum 5,0 ccm.

26. 9. Leukocytensturz auf 5000. Relative Lymphocytose von 90 pCt. Benzin 6,0 ccm + Oleum olivarum 6,0 ccm.

28. 9. Leukocyten (1900). Im Blut finden sich jetzt nur noch Lymphocyten, keine Mastzellen, keine Eosinophile, keine mononucleäre. Benzin 4,0 ccm + Oleum olivarum 6,0 ccm.

29. 9. Leukocyten 1200. Das Blut besteht überwiegend aus kleinen Lymphocyten. Die spärlichen Granulocyten, die man findet, sind unreife Vorstufen mit spärlicher unreifer Körnung und basophilem Plasma. Benzin 2,0 ccm + Oleum olivarum 8,0 ccm. Leukocytenzahl (1400). Die Jugendformen der Spezialleukocyten haben etwas an Zahl zugenommen.

30. 9. Benzin 3,0 ccm + Oleum olivarum 6,0 ccm.

1. 10. Das Tier, das trotz der mittelgrossen Benzindosen bei gutem Befinden und Fresslust ist, wird getötet.

Die Nekropsie ergibt makroskopisch an den Organen (Lunge, Leber, Nieren, Nebenniere) äusserlich nichts Abnormes, speziell nicht an Leber und Nieren. Milz

ist wohl entwickelt von normal roter Farbe. Knochenmark ist nur an den oberen Epiphysen gerötet.

Kaninchen 225. Gewicht 1760 g. Leukocytenzahl (11900).

28. 9. Benzin 4,0 ccm + Oleum olivarum 6,0 ccm.

29. 9. Leukocytenzahl (5900). Lymphocyten 95 pCt. 5 pCt. Granulocyten, meist im unreifen Zustand. Benzin 6,0 ccm + Oleum olivarum 4,0 ccm.

30. 9. Dasselbe leukocytäre Blutbild. Benzin 8,0 ccm + Oleum olivarum 6,0 ccm. In der Nacht Exitus.

Nekropsie: Die Nieren ziemlich blutreich, an Nebennieren und Lungen makroskopisch nichts Besonderes. Die Leber sieht stark verfettet und anämisch aus.

Unsere Benzinversuche zeigen, dass dieser Stoff von gleich grossen Kaninchen relativ besser vertragen wird als Benzol, dass dagegen schon kleine Dosen dieses chemisch total differenten Stoffes ebenfalls eine Leukopenie mit relativer Lymphocytose, also denselben Blutbefund hervorrufen, den wir beim Benzol, aber erst bei relativ grösseren eingreifenderen Dosen gefunden hatten, dass wir dagegen eine Reizungshyperleukocytose in kleinen Dosen nicht hervorgerufen haben. Man könnte hieraus die Schlussfolgerung ziehen, dass das Benzin ein Stoff wäre, der weniger heftige allgemein neurotoxische Wirkung hervorruft als das Benzol, dagegen schon in kleineren harmloseren Dosen die gleiche spezifische und kräftige Wirkung auf die Zusammensetzung des Blutes ausübt, die das gefährlichere Benzol erst in Dosen hervorruft, die der Dosis letalis schon sehr nahe liegen. Andererseits scheint es, als ob die spezifische Wirkung dieser beiden Stoffe auf die Leukocyten und den leukocytoblastischen Apparat weniger von der chemischen Konstitution, die doch ganz verschieden ist, als von dem physikalisch-lipolytischen Charakter abhängt. Ob und bis zu welchem Grade diese aprioristische Ansicht begründet ist, kann sich aber erst aus der histologischen Betrachtung der Organe ergeben, zu der wir jetzt übergehen wollen.

Histologische Untersuchung.

Die Wirkung auf die Organe.

Kaninchen 186. Das Knochenmark der langen Röhrenknochen ist ausser ordentlich blutreich, die Gefässe prall gefüllt, keine freien Blutungen im Gewebe. Das Knochenmark ist ausserordentlich zellarm, ohne dass das qualitative Gewebsbild wesentlich verändert wäre. Speziell sind Granulocyten reichlich vorhanden, dagegen sind die Megakaryocyten ausserordentlich spärlich und geschrumpft, die lymphoiden Zellen fast völlig geschwunden.

Milz: am histologischen Bild, speziell an den Follikeln nichts Abnormes, insbesondere keine Atrophie. Das Organ ist ausserordentlich blutreich und die Pulpa reich an Pigment.

Lungen: ohne Besonderheiten.

Leber: zeigt kleinzellige Infiltration geringen Grades des perilobulären Bindegewebes in den Gefässscheiden. Etwas centrale Stauung mit ziemlich viel Zellpigment.

Nieren: mässiger Blutreichtum. Der Bowmansche Kapselraum ist meist völlig verstrichen, hier und da im Kapselraum etwas zellfreies Exsudat. Die Glomeruli ziemlich zellreich. In den graden Harnkanälchen des Marks finden sich



abgeschilferte Epithelien, in den gewundenen hyaline Cylinder. Sonst wohlerhaltene Gewebszeichnung.

Nebenniere: ohne Besonderheiten. Chromaffine Substanz nicht mehr vorhanden.

Gehirn und Rückenmark ohne Besonderheiten.

Es findet sich also neben recht erheblich starker Knochenmarksatrophie eine im Verhältnis zu Benzol mässige Leber- und Nierenreizung.

Kaninchen 223. Knochenmark: es besteht im Centrum des Diaphysenmarks ein geringer Grad deutlicher Atrophie.

Milz: ohne jede Besonderheit.

Darmfollikel des Appendix: ohne jede Besonderheit, speziell Atrophie.

Lungen: intakt.

Leber: normal, aber mit granulocytärer Anschoppung in den Gefässen.

Niere: geringer Grad von Rarefication des Epithelzellparenchyms.

Nebenniere: ohne Besonderheiten.

Kaninchen 225. Knochenmark: dasselbe ist ausserordentlich zellreich und zeigt ausgesprochene deutliche und starke Hyperplasie mit viel Megakaryocyten. Im Diaphysenmark keine Fetträume mehr vorhanden.

Milz: es besteht deutliche Lymphknötchenatrophie geringen Grades. Die Knötchen sind nicht so sehr zellarm als an Zahl gering. Die Pulpa ist deutlich hyperplastisch, ausserordentlich blutreich und in beginnender, aber klar erkennbarer myeloider Metaplasie befindlich. In den Sinus zahlreiche endotheloide Phagocyten. Dicht unter- und innerhalb der stark infiltrierten Kapsel finden sich kleinere Stellen mit karyorrhektischem Kernzerfall.

Lymphknoten: es besteht deutliche Atrophie der Knötchen. Interfolliculär und in der Gegend der Keimcentren besteht starke Bildung von endotheloiden makrophagischen, meistenteils pigmenthaltigen, vielfach stark vacuolisierten Sinusendothelien. Auch hier besteht deutlicher Kernzerfall.

Leber: ohne stärkere parenchymatöse Störung. Zellen mit starker Fettinfiltration. In den Capillaren, die weder besonders erweitert, noch abnorm blutreich sind, finden sich zahlreiche Granulocyten.

Niere: ohne schweren Reizzustand. In den graden Kanälchen etwas hyaliner Inhalt, in den Capillaren viel Granulocyten.

Nebennieren: ohne Besonderheiten.

Wir finden also auch hier bei den Benzintieren, und zwar öfter als bei den Benzoltieren eine Anschoppung von Granulocyten, besonders in der Leber, ferner einen stets leichteren, aber immerhin doch vorhandenen Reizzustand der Nieren.

Sehr auffällig ist besonders in dem letzt geschilderten Fall das Verhalten des hämopoetischen Apparates. Hier haben wir, ganz so wie Selling es beim Benzol beschreibt, eine deutliche, wenn auch nicht hochgradige Atrophie der Lymphknötchen. Während aber Selling beim Benzol daneben auch Atrophie des Knochenmarks fand, haben wir gerade in diesem Fall keine solche, sondern im Gegenteil eine geringe Hyperplasie. Wo wir sonst Knochenmarksatrophie hatten, da fehlte uns die Lymphknötchenatrophie; hier, wo sie vorhanden ist, besteht umgekehrt Knochenmarkshyperplasie, und es ist so die Hyperplasie des Knochen-

marks mit einer geringen generellen Atrophie lymphatischen Gewebes verknüpft.

Es ist schwer, diesen hyperplastischen Zustand zu erklären. Ist er die Folge der Atrophie im Sinne Zieglers oder ist die Atrophie der Lymphknötchen die Folge der myeloiden Hyperplasie im Sinne von Meyer-Heineke? Vielleicht handelt es sich auch hier infolge der kurzen Dauer der Versuche nur um einen initialen Zustand, wie derartiges auch Selling andeutungsweise bei seinen Benzolversuchen beschreibt.

Auffallend ist indes, dass dieser myeloiden Hyperplasie hier keine Hyperleukocytose des Blutes entspricht, wie Selling sie stets im Beginn seiner Benzolversuche mit kleinen Dosen beobachtet haben will; vielmehr fanden wir auch hier Leukopenie, und zwar fast stets mit Zellanschoppung der Capillaren in der Leber und Niere. Eine Hyperleukocytose haben wir nur bei sehr kleinen Dosen des Benzols gesehen, die aber bei grösseren Dosen bald einer Leukopenie wich und dann auch mit Knochenmarksatrophie einherging. In unserem Benzinfällen, wo wir alsbald grosse Dosen verabfolgten, ist das Fehlen einer Hyperleukocytose und das Auftreten von Leukopenie verständlich; und wenn diese Leukopenie, zum Teil wenigstens, nur durch blosse Zellconcentration in inneren Organen vorgetäuscht wurde, also gar kein Substrat im Knochenmark zu haben brauchte, so ist es verständlich, dass bei einem Versuch von nur kurzer Dauer, der infolge der grossen Dosen sehr rasch durch den Tod beendet wurde, als erster Ausdruck einer initialen Reizung myeloide Milzmetaplasie und Knochenmarkshyperplasie gefunden wird.

Es erweist sich also auch hier beim Benzin das Myeloidgewebe als das empfindlichste und zuerst reagierende hämopoetische Substrat; sie zieht ihrerseits die lymphatische Atrophie nach sich. Im Blut kommt es peripherisch zur Neutropenie, infolge Zellansammlung der Spezialzellen in den inneren Organen, und zur restierenden peripherischen relativen Lymphocytose.

Russische Kaninchen.

Kaninchen 245. Gewicht 1000 g.

Am 15. 11. subcutane Injection von Benzin 6.0 + Oleum olivarum 4,0.

16. 11. Benzin 5,0, Oleum olivarum 5,0.

18. 11. Benzin 6,0, Oleum olivarum 4,0.

19. 11. Exitus. Bei der Autopsie fällt besonders das ausserordentlich rote Knochenmark auf.

Histologische Untersuchung.

Knochenmark: das Parenchym erscheint deutlich in beginnender Hyperplasie begriffen; das Fettgewebe ist äusserst zellreich, und die Fettareolen sind verschwunden.

Milz: das Organ ist ausserordentlich dünn und atrophisch, die Follikel erscheinen atrophisch, die Pulpa zellarm mit starker Bindegewebsvermehrung und zahlreichen Granulocyten.

Niere: das Gewebe ist stark ödematös und zeigt eine ausgesprochene parenchymatöse Epithelschädigung (Quellung, schlechte Färbbarkeit). Die Glomeruli heben sich kaum von der Umgebung ab.

Leber: die stark erweiterten Capillaren erscheinen angefüllt mit polynucleären Spezialleukocyten, sonst keine pathologische Gewebsveränderung.

Kaninchen 228. Gewicht 1050 g.

Am 15. 11. subcutane Injektion von Benzin 6,0, Oleum olivarum 4,0.

16. 11. Benzin 5,0, Oleum olivarum 5,0.

18. 11. Benzin 5,0, Oleum olivarum 4,0.

20. 11. Exitus.

Histologische Untersuchung.

Knochenmark: das makroskopisch äusserst rote lymphoide Mark erscheint mikroskopisch ausserordentlich blutreich, seine areoläre Structur verwischt. Es besteht deutlich beginnende Gewebshyperplasie mit Vermehrung der gekörnten Elemente. Megakaryocyten werden nur spärlich gefunden.

Milz: die Milz ist ausserordentlich lang und dünn, die Follikel sind zum Teil keimcentrumhaltig; die Pulpa ist in myeloider Metaplasie begriffen und zeigt zahlreiche Plasmazellen.

Niere: die normale Gewebsstructur ist durch stärkstes Oedem völlig verwischt und verquollen; die Glomeruli heben sich von der Umgebung kaum ab; die Lumina der Harnkanälchen sind fast völlig verstrichen, doch finden sich weder Cylinder noch Blutinhalt im Innern.

Leber: Centralgefäss und Capillaren erweitert und strotzend mit Blut gefüllt, in den erweiterten Capillaren finden sich zahlreiche polynucleäre Spezialleukocyten.

Nebennieren: ohne gröbere Besonderheiten.

Kaninchen (hinten blau).

21. 11. Benzin 5,0, Oleum olivarum 5,0.

23. 11. dasselbe.

25. 11. Benzin 6,0, Oleum olivarum 4,0.

29. 11. Benzin 5,0, Oleum olivarum 5,0.

2. 12. dasselbe.

4. 12. dasselbe.

5. 12. Das Tier ist äusserst decrepide. Es besteht ein starkes Hautemphysem in der Gegend der Injektionsstelle im Nacken, welches bei Druck knistert. Beim Einschnitt entleeren sich Benzingase. Im Blut fehlen polynucleäre Granulocyten völlig, dagegen finden sich noch ziemlich reichlich Lymphocyten und grosse Lymphoidzellen.

6. 12. Exitus.

Histologische Untersuchung.

Knochenmark: die Gefässe sind stark erweitert und blutreich; das Gewebe zeigt bei erhaltener areolärer Structur eine Atrophie und Zellarmut mässigen Grades.

Blinddarm: ohne Besonderheiten, speziell sind die Lymphknötchen nicht atrophisch.

Leber: die Gefässe stark erweitert und mit Blut gefüllt. In den erweiterten Capillaren finden sich polynucleäre Leukocyten, wenn auch nicht allzu zahlreich. In den grossen Gefässquerschnitten sieht man auch lymphoide Blutzellen.

Niere: auch hier ein deutlich vorhandener Grad von parenchymloser Epithelzellschmelzung.

Auch bei diesen **Benzin**versuchen findet sich also eine starke Leukocytenverarmung des Blutes, doch erstreckt sich diese wesentlich nur auf die polynucleären Spezialleukocyten. Auch hier ist eine elective Einwirkung auf das Knochenmark unverkennbar, doch ist dieselbe graduell weitaus geringer als beim Benzol und stellt sich meist nur in Form eines Reizzustandes dar. Eine hochgradigere



Atrophie des Knochenmarks irgendwie nennenswerten Grades wie beim Benzol wurde in dieser Versuchsreihe, selbst bei den ziemlich hochgewählten Dosen, **nicht erzielt**, meistens bestand vielmehr ein Reizzustand mit beginnender Hyperplasie. Dagegen erschien die Milzpulpa nicht stark affiziert.

Die Leukopenie des peripheren Blutes stellte sich hier fast stets als eine vorgetäuschte Pseudoleukopenie heraus, insofern als die Lebercapillaren bei ihrer verlangsamten Circulation mit polynucleären Leukocyten angeschoppt erschienen. Die Blutlymphocyten und der lymphatische Apparat zeigten keine Beeinträchtigung, der letztere sogar gelegentlich eine Art von Reizungszustand. Das Leberparenchym war niemals geschädigt, wohl aber constant die Niere. Während diese aber bei Benzol mehr strichweise beginnende Nekrosen zeigten, fand sich hier beim Benzin, besonders bei Verabfolgung grosser Dosen, fast constant ein ausserordentlich starkes Gewebsödem.

Zusammenfassendes über das Benzin und Vergleich der Benzol- und Benzinversuche.

1. Wir finden, dass auch das Benzin nicht ganz gleichgültig für die Nieren ist, dass Nieren und Leber aber viel weniger geschädigt werden als bei Benzol;
2. dass der hämopoetische Apparat, speziell das Knochenmark, prinzipiell anscheinend in gleicher und in gleich elektiver Weise wie bei Benzol affiziert wird, und zwar schon bei relativ schwachen Dosen. Der erreichte Grad der Affektion ist aber bei weitem geringer als beim Benzol. Bei relativ zu geringen Dosen wird stets nur Reizmark erzielt.

Wir fanden also, dass Benzin scheinbar prinzipiell gleichartig wie Benzol auf das Blut, sowie gewisse parenchymatöse (Nieren) und hämopoetische Apparate (Knochenmark) wirkt, indes ist die Schädigung am Knochenmark hier weniger schwer und eingreifend als beim Benzol, desgleichen an den Nieren zwar extensiver aber essentiell weniger eingreifend. Im Blut herrscht ebenfalls Leukopenie mit relativer Lymphocytose, am Knochenmark aber fast kaum jemals schwerere Atrophie, an den Nieren leichter Grad parenchymatöser Reizung. Die Leukopenie des Blutes ist hier beim Benzin fast meistens eine bloss regionäre Pseudo-Leukopenie.

Es scheint daher, bei prinzipieller Gleichartigkeit der Wirkung, das Benzin selbst von grösseren Dosen wesentlich nur eine Reizwirkung zu erzeugen und daher nur in gewisser Hinsicht (vielleicht für perniciöse Anämie) gewisse Vorzüge zu haben.

E. Einiges über die Combination von Benzin und Benzol.

Es sollte versucht werden, ob die relativ harmlose Wirkung kleiner Benzoldosen durch kleine Benzindosen in geeigneter und besonders erfolgreicher Weise zu der Höhe grosser wirksamer, allein aber gefährlicher Benzoldosen ohne die unerwünschte Nebenwirkung dieser gesteigert werden könnte.



Kaninchen 219. Blut = Leukocyten 10500. Prozentverhältnisse normal.

Blutuntersuchung.

15. 9. Benzin + Benzol aa 2,0 ccm, Oleum olivarum 4,0 ccm.

16. 9. Es besteht im mikroskopischen Präparat ein leichter Grad von Hyperleukocytose, an dem die Lymphocyten und Leukocyten in annähernd normalen Prozentverhältnissen beteiligt scheinen. Auch die Mastzellen sind ziemlich zahlreich. Benzol + Benzin aa 2,0 ccm, Oleum olivarum 4,0 ccm.

17. 9. Die Zahl der Leukocyten hat abgenommen. In der Zählkammer und im mikroskopischen Präparat werden keine polynucleären Leukocyten mehr gefunden. Es finden sich nur ganz vereinzelte kleine Lymphocyten und ein Monocyt. Heute keine Injektion.

18. 9. Im mikroskopischen Präparat finden sich nur noch vereinzelte kleine Lymphocyten und vereinzelte Monocyten, keine Leukocyten mehr. Benzol + Benzin aa 2,0 ccm, Oleum olivarum 4,0 ccm.

19. 9. Im mikroskopischen Präparat keine polynucleären Leukocyten mehr. Hier und da ein paar vereinzelte Lymphocyten und Mastzellen. Benzol + Benzin aa 2,0 ccm, Oleum olivarum 4,0 ccm.

21. 9. Die wenigen Lymphocyten, die gefunden werden, befinden sich meistens im Reizungszellzustand, daneben finden sich heute auch wieder einige Granulocyten, dieselben sind im unreifen Zustand begriffen mit plumper Kernform, basophilem Protoplasma und spärlicher Körnung. Heute keine Injektion.

22. 9. Benzin + Benzol aa 2,0 ccm, Oleum olivarum 4,0 ccm.

23. 9. Wieder äusserst hochgradige Leukopenie und nur noch vereinzelte Lymphocyten. Injektion von Benzol 2,0 ccm + Benzin 4,0 ccm, Oleum olivarum 5,0 ccm.

24. 9. In einem Objektträger-Blutpräparat werden zwei Lymphocyten und ein unreifer Granulocyt mit basophilem Plasma und spärlichster Körnung gefunden. Eine heute vorgenommene Zählung ergibt 980 Leukocyten. Injektion von Benzol 2,0 ccm + Benzin 4 ccm, Oleum olivarum 5,0 ccm. Das Tier stirbt in folgender Nacht. Bei der Nekropsie findet sich ein dunkelrotes Knochenmark der langen Röhrenknochen. Die Milz ist sehr klein, atrophisch und schwarz. Leber, Nieren äusserlich ohne Besonderheiten.

Wir sehen also in der Tat, dass das Benzin in kleinen Dosen die Wirkung des Benzols anscheinend unterstützt, und dass auch hier wieder eine grössere Benzoldose den sofortigen Tod zur Folge hat.

Histologische Untersuchung.

Knochenmark: kolossal blutreich und äusserst zellarm. Der normale histologische Bau ist verwischt. Megakaryocyten werden nicht gefunden. Lymphoidzellen äusserst spärlich.

Milz: ohne Besonderheiten, speziell keine Lymphknötchenatrophie.

Leber: leichter Grad perilobulärer Gefässwandinfiltration. Sehr starker Blutreichtum des Organs.

Nieren: das Organ ist sehr blutreich, besonders in den sehr kernreichen Glomerulischlingen. Der auffallende Befund ist, dass sich in der Gegend der Intermediärzone in den geraden Harnkanälchen eine strichförmige Randzone in dunkelgrüner Färbung zeigt, die sich bei stärkerer Vergrösserung als eine feinkörnige pigmentähnliche Substanz innerhalb und ausserhalb der Zellen erweist (Benzolurie?)[1]). Im übrigen besteht allenthalben ein glasig vacuolisierter Zustand parenchymatöser

1) Der Befund findet sich in beiden Nieren. Da in keinem anderen der völlig gleichmässig behandelten Organe ähnliches gefunden war, scheinen mir Formolniederschläge ausgeschlossen werden zu können.



Zelldegeneration. Die Harnkanälchen sind frei von Blut, dagegen finden sich fleck- und strichweise Blutungen frei im Gewebe, sowohl in Mark wie Rinde.

Nebennieren: starke Rindenatrophie, im Mark keine chromaffine Substanz.

Gehirn und Rückenmark: ohne Besonderheiten.

Kaninchen 329. Bei diesem Tier wurde Benzol und Benzin teils abwechselnd und teils combiniert gegeben. Blut: Normale Verhältnisse. Leukocyten (10800). Prozentverhältnisse normal.

3. 10. Benzol 0,5 ccm, Oleum olivarum 6,0 ccm.

4. 10. Benzol 0,5 ccm, Oleum olivarum 6,0 ccm.

5. 10. Benzol 1,0 ccm, Oleum olivarum 6,0 ccm.

7. 10. Benzol 1,0 ccm, Oleum olivarum 6,0 ccm.

8. 10. Blut: Ausgesprochene Hyperleukocytose (19200) durch einseitige Vermehrung der polynucleären Spezialzellen, die 65 pCt. betragen; daneben zahlreiche grosse buchtkernige Lymphoidzellen (11 pCt.) sowie Mastzellen (6 pCt.). Eosinophile fehlen. Benzin 2,0 ccm, Oleum olivarum 6,0 ccm.

9. 10. Die Hyperleukocytose ist geschwunden, Leukocytensturz auf 10900, mit relativer Lymphocytose von 42 pCt., besonders der kleineren Lymphocyten. Benzin 2,0 ccm, Benzol 1,0 ccm.

10. 10. Es besteht keine absolute Hyperleukocytose, dagegen starke polynucleäre Spezialleukocytose (45 pCt.). Auftreten spezialkörniger Jugendformen mit plumperen Kernen (Metamyelocyten und Myelocyten, z. T. mit basophilem Protoplasma und spärlichen oft basophilen Körnchen (Promyelocyten). Eosinophile fehlen. Injektion von 3 proz. Natron nucleinicum + Alttuberkulin aa 0,5 ccm.

11. 10. Es besteht keine Hyperleukocytose (10200). Im Blutbild keine pathologischen Lymphocytenformen; die Granulocyten sind ausschliesslich spezialgekörnt; keine Eosinophile, keine Mastzellen. Viele weisen Vorstufen mit plumpen Kernen mit rarefizierter, z. T. basophiler Körnung im basophilen, auffallend stark vacuolisierten Plasma auf und gleichen dadurch degenerierten Mastzellen[1]).

12. 10. Keine Untersuchung, keine Injektion.

13. 10. Das Kaninchen ist vergangene Nacht gestorben.

Nekropsie: Das Diaphysenmark der langen Röhrenknochen sieht dunkel himbeergeleerot aus, in den Epiphysen ist nur das Mark der oberen dunkelrot, das der unteren fettig graurot.

Milz klein, atrophisch.

Nebennieren sehr klein.

An Nieren und Lungen makroskopisch nichts Besonderes. Die Organe erscheinen indes sehr blutreich.

Die Leber sieht makroskopisch und auf dem Querschnitt schwer verändert aus und zeigt kleine submiliare, gelblich graue Sprenkelung in diffuser Dissemination durch das ganze Organ.

Histologische Untersuchung.

Knochenmark: Hochgradiger Blutreichtum und starke Abnahme des parenchymatösen Zellgewebes. Die Zahl der Zellen ist vermindert, aber die qualitative Zusammensetzung nicht wesentlich verändert. Megakaryocyten in spärlicher Zahl vorhanden, zum Teil verklumpt. Lymphoide Zellformen fehlen fast ganz.

Milz: keine Follikelatrophie, in der Peripherie der Follikel besteht eine beginnende Metaplasie, die Sinus sind angefüllt mit breitleibigen rundkernigen Pigmentophagen.

1) Ganz so wie das Pappenheim und Szécsi beim Meerschweinchen nach Behandlung mit Saponin und Nucleinsäure gefunden und beschrieben haben. Fol. haem. 1912. Bd. 13.

Nebennieren und Lungen: ohne Besonderheiten.

Leber: von der Peripherie der Läppchen aus gegen das Centrum fortschreitend, finden sich ausgedehnte Nekrosen[1]), die stellenweise grösser sind als die erhaltenen Lzberparenchymreste. In dem gut erhaltenen Läppchen besteht Stauung mit Atrophie der Leberzellbälkchen und fettige Degeneration. Zahlreiche polycucleäre Spezialleukocyten finden sich innerhalb der Capillaren der nekrotischen, aber auch der erhaltenen Partien. Diese peripheren Nekrosen dürften dafür sprechen, dass eine resorptive Vergiftung vom Darm aus stattgefunden hat. Jedenfalls zeigen sie, dass auch hier gegenüber dem Thorium X, wo einmal nentrale Nekrosen beobachtet wurden, ein wesentlicher Unterschied nicht zu bestehen scheint.

Niere: Es finden sich weiter Partien, in denen die Epithelzellen nur ganz schwach färbbar sind, nie zerfallen und atrophisch aussehen. Freie Blutungen bestehen wieder nicht.

Ergebnis der Benzol- und Benzin-Combination.

In bezug auf den hämopoetischen Apparat (Milz, Knochenmark) ist etwas besonders Hochgradiges, steter als mit Benzol allein, auch nicht erzielt worden. Dagegen erscheinen die Leber- und Nierenschädigungen weit stärker ausgeprägt, als bei Benzol oder Benzin allein.

Schlussergebnisse.

Das Ergebnis unserer experimentellen Untersuchungen ist folgendes:

Die **Benzol**wirkung hat mit der Thoriumwirkung gemein, dass eine Atrophie des Knochenmarks und eine Verringerung der Leukocytenzahl im peripheren Blut hervorgerufen wird. Bei diesen Gemeinsamkeiten der Hauptwirkung bestehen indes doch grosse Unterschiede:

1. Sowohl die Atrophie des Knochenmarks wie die Leukopenie ist graduell weitaus geringer als beim Thorium.
2. Es bestehen aber auch qualitative Unterschiede.
   a) Beim Thorium betrifft die viel grössere Knochenmarksatrophie wesentlich die granulierten Zellen, die völlig und absolut schwinden, beim Benzol umgekehrt die lymphoiden Zellen, während die Granulocyten nur unwesentlich an Zahl reduziert erscheinen.
   b) Eine Atrophie des Lymphadenoidgewebes, wie sie Selling beobachtet haben will, und wie sie beim Thorium zweifellos besteht, haben wir bei unseren Benzolversuchen nicht feststellen können.
   c) Während bei Thorium-, Radium- und Röntgenstrahlen die Lymphocyten im Blut zuerst angegriffen scheinen, obwohl der lymphadenoide Apparat histologisch weniger affiziert scheint wie der myeloische, fanden wir beim Benzol, ebenso wie Selling, als Abweichung von der Thoriumwirkung, dass die Lymphocyten in der Circulation am resistentesten persistierten, entsprechend der fast fehlenden Veränderung am Lymphadenoidgewebe.
   d) Die absolute und relative Granulocytopenie des Blutes entspricht ja anscheinend der Knochenmarksatrophie, wird aber, zum Teil wenigstens, mitbedingt durch eine centrale Ansammlung der

1) Siehe Tafel I.



Leukocyten in den Capillaren der Leber, weniger der Niere und der Milz.

e) Während bei grossen Thoriumdosen in erster Linie die Leber von parenchymatösen Organen affiziert erscheint, fanden wir hier beim Benzol die Niere häufiger im Reizzustand, und während wir beim Thorium in der Leber gelegentlich centrale Nekrosen fanden, fanden wir hier beim Benzol einigemale ausgedehnte peripherische Nekrosen.

Was das **Benzin** und seine Wirkung anbetrifft, so ist sie, trotz chemischer Differenz der Stoffe, bei den physikalisch verwandten Eigenschaften in ihren Manifestationen auf Blut, hämopoetischen Apparat und parenchymatöse Organe anscheinend prinzipiell gleichartig mit dem Benzol, aber graduell wesentlich geringer.

Auch hier absolute und relative Granulopenie, nicht mit Anschoppung der Granulocyten in den inneren Organen. Auch hier öfters Knochenmarksatrophie auf Kosten der lymphoiden Zellen und Fehlen stärkerer Grade von Lymphadenoidgewebsatrophie.

Auch hier fast stets gewisse Grade von Nierenreizung.

Es wird besser und in grösseren Dosen vertragen als das Benzol; während bei letzterem eher die Leber gefährdeter scheint als die Niere, scheint beim Benzin das umgekehrte der Fall zu sein.

Wir können zum Schluss also sagen: 1. Benzol und Benzin sind kein concurrenzfähiger Ersatz für Thorium, wohl aber geeignet, in passenden Fällen dasselbe zu unterstützen. 2. Es könnte vielleicht auch das Benzin in seiner Wirkung auf Blut und blutbildenden Apparat in mancherlei Hinsicht von ähnlichem Wert wie das Benzol sein.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

Fig. 1. Kaninchenleber nach Benzin-Benzol mit perilobulären Nekrosen. Färbung May-Giemsa-Essigsäure nach Pappenheim.

Fig. 2. Kaninchenleber nach Thorium mit centralen Nekrosen.



V.

Aus der I. medizinischen Universitätsklinik in Wien
(Vorstand: Hofrat Prof. Dr. C. von Noorden).

Studien über die Wirkung einzelner Blutdrüsenextrakte, insbesonders auf den respiratorischen Stoffwechsel,

nebst Bemerkungen über den respiratorischen Stoffwechsel bei Blutdrüsenerkrankungen.

Von

Dr. **Siegmund Bernstein,**
Assistenten der Klinik.

(Mit 4 Kurven im Text.)

Die Untersuchungen, die in dieser Arbeit mitgeteilt werden, beziehen sich auf die physiologische Wirkung des Adrenalins, ferner auf die Wirkung von Extrakten aus dem vorderen und von solchen aus dem hinteren Lappen der Hypophyse (Pituitrinum glandulare resp. infundibulare). Die Untersuchungen mit Adrenalin betreffen hauptsächlich den respiratorischen Stoffwechsel; die bisher über diesen Gegenstand in der Literatur vorliegenden Untersuchungen von La Franca (1), Hàri (2), Róth und Fuchs (3) und von Wilenko (4) werden später bei Besprechung der Resultate der Untersuchungen diskutiert werden. Die physiologische Wirkung der Extrakte aus Pars intermedia und Hinterlappen der Hypophyse sind in vieler Richtung bereits sorgfältig studiert. Ich erwähne die blutdrucksteigernde Wirkung [Oliver u. Schäfer (5)], die diuretische Wirkung [Magnus u. Schäfer (6)], die zuerst von v. Frankl-Hochwart u. Fröhlich (7) studierten Wirkungen auf Uterus und Blase, die galaktoge Wirkung [Schäfer u. Mackenzie (8) und von Ott u. Scott (9)], die Wirkung auf das Blutbild [Bertelli, Falta und Schweeger (10)], ferner die Beeinflussung des Eiweiss- und Salzstoffwechsels [Falta W. (11)]. Auf diese Wirkungen werde ich in dieser Mitteilung nicht weiter eingehen. Die Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel soll nach Mitteilung der eigenen Versuche diskutiert werden. Untersuchungen über die Beeinflussung des respiratorischen Stoffwechsels durch Pituitrinum infundibulare liegen meines Wissens noch nicht vor. Was nun endlich das Extrakt aus dem Hypophysenvorderlappen anbelangt, so hat man bis vor wenigen Jahren spezifische Wirkungen überhaupt nicht gekannt; zuerst haben Falta und Ivkovič (12) über eine depressorische Wirkung auf den Blutdruck berichtet, ähnliche Angaben sind später von Hamburger (13) u. a. gemacht worden. Wir selbst haben dann in einur vorläufigen Mitteilung auf dem Kongress für innere Medizin, Wiesbaden 1912, darüber berichtet, dass solche Extrakte den respiratorischen Stoffwechsel in intensiver Weise herabzusetzen vermögen; diese seither noch vervollständigten Untersuchungen sollen hier ausführlich mitgeteilt werden[1]).

1) Siehe die vorläufige Mitteilung von Bernstein und Falta (14) auf dem Kongress für innere Medizin, Wiesbaden 1912, und vgl. Falta, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913, Springer.



Wir verwandten als Adrenalin ausschliesslich die von Parke, Davis & Co. in den Handel gebrachte 1prom. Lösung, als „Pituitrinum infundibulare“ das bekannte von Parke, Davis & Co. in den Handel gebrachte Präparat, das aus Pars intermedia und Hinterlappen dargestellt wird und ferner als „Pituitrinum glandulare“ ein uns von Parke, Davis & Co. zur Verfügung gestelltes Extrakt aus dem Vorderlappen der Hypophyse.

Methodische Vorbemerkungen.

Die Untersuchungen des respiratorischen Stoffwechsels wurden nach der Zuntz-Geppertschen Methode angestellt, und zwar 12 bis 14 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme; mit den Versuchen wurde begonnen, nachdem die betreffenden Individuen sorgfältigst durch mindestens 8 bis 10 Tage eingeatmet waren und ein möglichst gleichmässiges und niedriges Atemvolumen zeigten. Dass dies wirklich in jedem der mitgeteilten Fälle erreicht wurde, geht aus der guten Uebereinstimmung der bei den einzelnen Versuchspersonen an den Normaltagen erhaltenen Werte hervor. Der respiratorische Quotient erfährt bekanntlich grössere Schwankungen, wenn nicht während der ganzen Versuchszeit eine gleichmässige Ernährung eingehalten wird, wir haben deshalb immer bei unseren Versuchspersonen auf dieses Moment geachtet.

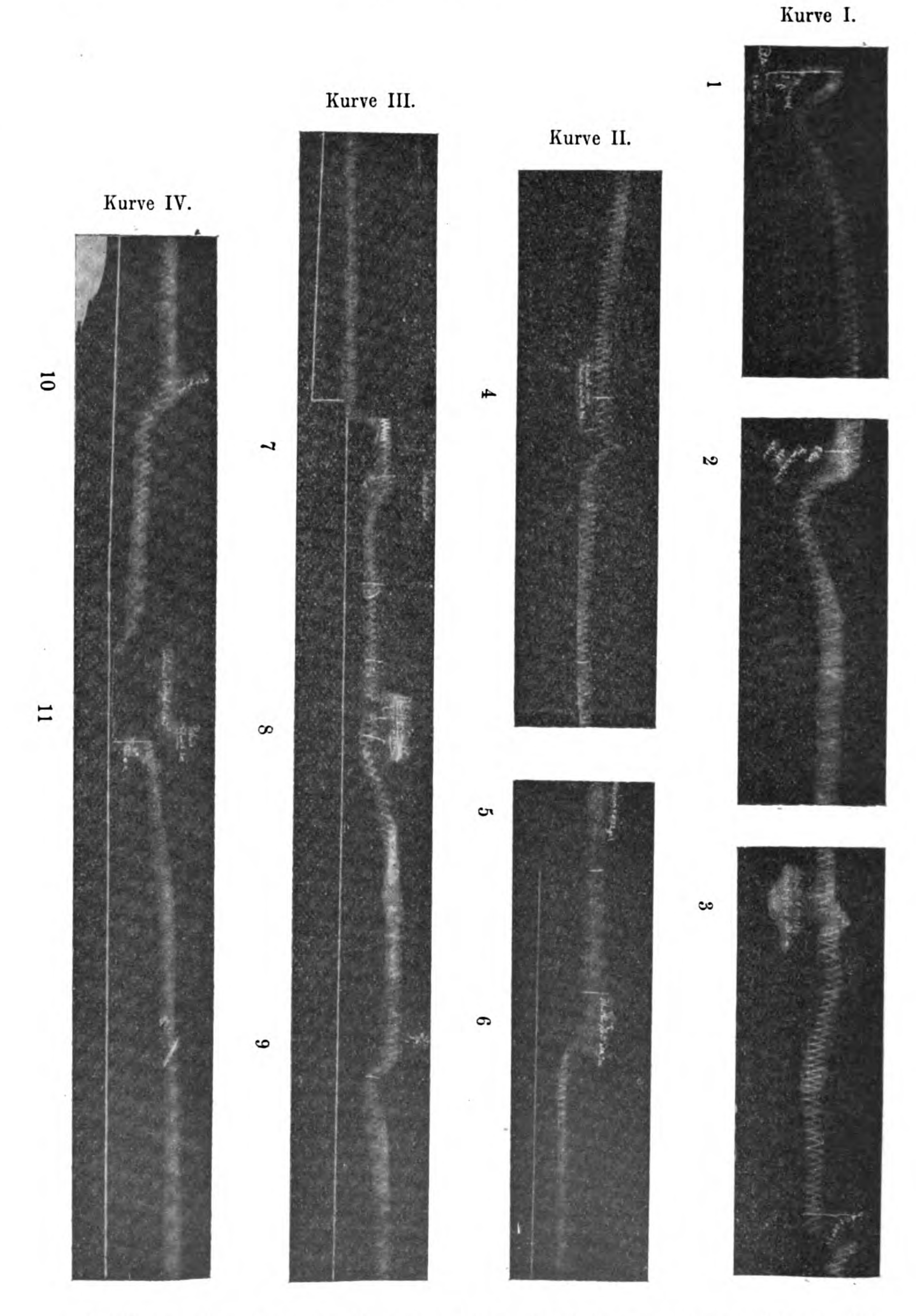
I. Wirkung auf den Blutdruck.

Die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Wir gehen hier nicht weiter auf dieselben ein, sondern möchten hier nur auf einen Punkt hinweisen, der für die Deutung der später beschriebenen Versuche über die Beeinflussung des respiratorischen Stoffwechsels von Wichtigkeit ist. Bekanntlich wirkt das Adrenalin beim Hunde bei subcutaner Injektion für gewöhnlich nicht blutdrucksteigernd, dass aber trotzdem eine mächtige Wirkung auf die Gefässe stattfindet, geht daraus hervor, dass die Muskeln und Schleimhäute ausserordentlich blass werden, und sich die charakteristische Blutverteilung (Hyperämie der Leber usw.) findet[1][2]. Es muss also die Wirkung auf den Blutdruck durch Gegenregulation ausgeglichen werden. Bei Menschen führt subcutane Injektion von Adrenalin fast regelmässig zu bedeutender Blutdrucksteigerung. Dies haben Falta und Rudinger[3]) zuerst beschrieben und therapeutisch verwendet. Viel später sind ähnliche Beobachtungen mitgeteilt worden, ohne dass auf diese Untersuchungen Bezug genommen wurde. Für die Deutung der später zu beschreibenden Versuche über den respiratorischen Stoffwechsel ist jedenfalls die Tatsache, dass Adrenalin bei Menschen subcutan injiziert, Blutdrucksteigung hervorruft, bedeutungsvoll.

Die blutdrucksteigernde Wirkung von Extrakten des Hypophysen-Hinterlappens wurde, wie erwähnt, zuerst von Oliver und Schäfer angegeben. Zahlreiche spätere Untersucher konnten dies bestätigen. Diese

1) Siehe bei Falta und Priestley.
2) E. Neubauer siehe später.
3) Falta, Diskussionsbemerkung auf dem Kongress für innere Medizin. 1909. S. 375.





Erklärung der Kurven: 1) 2,5 ccm Pit. gland. intravenös; 2) 2,5 ccm Pit. gland. intravenös; 3) 0,00025 g Adrenalin + 2,5 ccm Pit. gland. intravenös; 4) Adrenalin 0,00016 g + 2,5 ccm Pit. gland.; 5) 0,002 g Atropin; 6) 2,5 ccm Pit. gland.; 7) 2,5 ccm Pit. gland.; 8) 2,0 ccm Pit. inf.; 9) 2,5 Pit. gland.; 10) Pit. gland. (2,5 ccm); 11) Herz- und Atemstillstand, 2,0 ccm Pit. inf.

im Tierexperiment beobachtete pressorische Wirkung unterscheidet sich von der des Adrenalins hauptsächlich dadurch, dass der Anstieg weniger steil erfolgt, dass er länger andauert und dass sich die Wirkung bei Wiederholung des Versuches rasch abschwächt, ja sogar eventuell ausbleibt. Auf genauere Details soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Was die Wirkung des glandulären Anteils auf den Blutdruck anbelangt, so haben zuerst Falta und Ivkovič eine starke depressorische Wirkung nach intravenöser Injektion bei Hunden beschrieben. Später hat Hamburger, ohne die kurze Mitteilung der beiden erstgenannten Autoren zu kennen, ebenfalls eine depressorische Wirkung des Vorderlappenextraktes beschrieben. Ebenso konnten D. Lewis und Miller (15) dieselbe nachweisen. Die Versuche von Falta und Ivkovič sind bisher in extenso nicht publiziert worden, ich möchte hier einige Kurven, die mir Prof. Falta zur Verfügung gestellt hat, wiedergeben (s. Seite 88).

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die depressorische Wirkung hochgradig ist, sie führt unter Umständen zum Tod der Versuchstiere Ferner, dass sie durch gleichzeitige Injektion von Adrenalin verhindert werden kann, s. Kurve I u. II, ferner dass das Pituitrinum infundibulare auf der Höhe der Wirkung injiziert die depressorische Wirkung aufhebt, Kurve III und IV. Wir wollen hier gleich bemerken, dass beim Menschen die von uns zur Injektion verwendeten Dosen weder bei subcutaner noch intramuskulärer Injektion den Blutdruck deutlich herabzusetzen vermochten.

Die depressorische Wirkung des Pit. gland. beim Hund ist, wie aus den beiliegenden Kurven hervorgeht, auf einen etwaigen Gehalt an Cholin nicht zu beziehen, da sie durch vorhergehende Atropinisierung nicht verhindert wird (Kurve II). Ferner ist auch das den Extrakten von der Firma zur Konservierung zugesetzte Chloreton daran nicht schuld, da Chloreton selbst nicht depressorisch wirkt. Das Extrakt, das vollkommen eiweissfrei und hitzebeständig ist, gibt meist noch die Biuretreaktion, nach Alkoholfällung ist die Biuretreaktion noch minimal, trotzdem wirkt auch ein solches Extrakt, auf die frühere Konzentration zurückgebracht, ebenso stark depressorisch. Hier sei auch noch erwähnt, dass nach Versuchen von E. Neubauer (16) nach intravenöser Injektion von Pit. gland. beim Kaninchen eine Verringerung des Lebervolumens eintritt, während Adrenalin und Pit. inf. das Lebervolumen vergrössert.

II. Beeinflussung des Eiweissstoffwechsels.

Hier nur kurz einige Bemerkungen. Ueber die Beeinflussung des Eiweisstoffwechsels durch das Adrenalin sind widersprechende Angaben in der Literatur zu finden; von vielen Autoren wird angegeben, dass das Adrenalin den Eiweissumsatz beim Hunde nicht beeinflusst; wir möchten demgegenüber nochmals auf die Untersuchungen von Eppinger, Falta und Rudinger (17) hinweisen, die zuerst gezeigt haben, dass beim hungernden Hunde Injektion grösserer Mengen von Adrenalin (1 mg pro 1 kg Körpergewicht) zu einer deutlichen Steigerung der Stickstoffausscheidung führt. Bei gefütterten Tieren, die sich im Stickstoffgleichgewicht befinden, wird eine derartige Wirkung meist vermisst.



Von Versuchen über die Beeinflussung des Eiweisstoffwechsels durch die Hypophysenextrakte erwähnen wir aus der Literatur Thompson und Johnston (18). Diese Autoren konnten zeigen, dass bei Verfütterung ganzer Drüsen, die bei 45 bis 50° C getrocknet waren, eine Steigerung der Stickstoffausscheidung beim Hunde — namentlich, wenn es sich um ganz junge Tiere handelte — zustande kommt. Die Ausschläge sind aber gering.

Schiff (19) und Oswald (20) fanden nach Verfütterung von Hypophyse sowohl beim Menschen als auch beim Hund keine Beeinflussung der Stickstoffausscheidung. John Malkolm (21) sah bei Verfütterung frischer Drüsen negative Stickstoffbilanz auftreten (dies gilt für den Hinterlappen, bei Verfütterung von Vorderlappen zeigte sich leichte Stickstoffretention). Auch in diesen Versuchen handelte es sich nur um kleine Ausschläge.

Nach früheren Untersuchungen (siehe Falta l. c.) bewirkt subcutane Injektion von Pituitrin. infund. sowohl bei hungernden als bei im Stickstoffgleichgewicht befindlichen Hunden Ansteigen der N-Ausscheidung im Harne.

III. Glykosurische Wirkung.

Ueber die glykosurische Wirkung des Adrenalins haben wir nichts Neues beizubringen, hingegen möchten wir auf die Wirkung der Hypophysenextrakte etwas genauer eingehen. Borchardt (22) sah nach Injektion von Hypophysenextrakt speziell aus dem glandulären Anteil bei Kaninchen Glykosurie auftreten, bei Hunden versagte das Experiment meist. Cushing (23) gibt neuerdings an, dass durch subcutane oder intravenöse Injektion von Extrakten aus dem Hypophysen-Hinterlappen die Toleranz für Kohlehydrate auch bei hypophyseopriven Tieren, bei denen die Toleranz an sich erhöht ist, herabgesetzt wird. Bei Kaninchen soll ebenfalls die Injektion dieses Extraktes Glykosurie machen. Dem stehen Angaben von Carraro (24) gegenüber, der nach Injektion von Hypophysenextrakten keine Glykosurie auftreten sah. Miller und Lewis (l. c.) sahen zwar nach intravenöser oder intraperitonealer Injektion von Extrakten des Vorder- oder Hinterlappens bei Hunden manchmal geringe transitorische Glykosurie auftreten, doch legen sie dieser geringen Glykosurie keinen grossen Wert bei.

In unseren Versuchen konnten wir eine glykosurische Wirkung der von uns verwendeten Extrakte niemals konstatieren, obwohl diese Extrakte, wie sich später zeigen wird, andere Faktoren des Stoffwechsels in ausgesprochener Weise beeinflussten; wir haben diese Versuche in mannigfacher Weise modifiziert:

1. Wir haben mit Rüben gefütterten Kaninchen bis zu 25 ccm sowohl von den Vorder- wie auch von den Hinterlappenextrakten injiziert, niemals trat Glykosurie auf: 2. dasselbe negative Resultat erhielten wir bei Hunden. 3. Wir haben ferner beim Menschen mehrfach die Assimilationsgrenze für Kohlehydrate bestimmt und dann die Versuche mit gleichzeitiger oder ein bis zwei Stunden vorhergehender Injektion von 3 ccm Pit. inf., resp. bis zu 10 ccm Pit. gland. wiederholt, ohne die Toleranzgrenze zu beeinflussen. 4. Wir haben bei mehreren Patienten, welche alimentäre Glykosurie bei 100 g Zucker zeigten, die Versuche mit gleichzeitiger Injektion der Hypophysenextrakte wiederholt, ohne die alimentäre Glykosurie zu steigern.



Endlich haben wir bei Diabetikern, die eben zuckerfrei gemacht waren, die Hypophysenextrakte injiziert. Unter 10 Versuchen sahen wir nur einmal nach Injektion von Pit. gland. wenige Gramme Zucker im Harn auftreten; auch sahen wir einigemale bei Diabetikern, die auf eine gleichmässige Zuckerausscheidung eingestellt waren, am Tage der Injektion eine leichte Steigerung der Glykosurie; wir möchten aber diesen Versuchen nicht allzuviel Wert beilegen, da ja bekanntlich derartige Schwankungen der Zuckerausscheidung bei Diabetikern spontan vorkommen und leicht zu Täuschungen Anlass geben und da in der Mehrzahl der untersuchten Fälle eine Beeinflussung der Zuckerauscheidung nicht gefunden werden konnte.

Endlich sei noch erwähnt, dass nach Injektion von Pit. inf. bei Kaninchen Priestley in zwei Versuchen den Blutzucker 1 bis 2 Stunden nach der Injektion bestimmte, ohne eine Beeinflussung desselben wahrzunehmen. Einen recht instruktiven Versuch in dieser Hinsicht haben wir bei einem Fall von Diabetes mell. mit Hypertonie angestellt. Bei Spuren von Zucker im Harn betrug der Blutzucker 0,126 g, bei fortgesetzter strenger Diät verschwanden die Spuren von Zucker aus dem Harn, nach 10 Tagen wurde die Blutzuckeruntersuchung wiederholt und ergab 0,116 g, einen Tag später wurden 3 ccm Pit. inf. injiziert, es trat kein Zucker auf; also trotz bestehender Hyperglykämie wirkt Pit. inf. nicht glykosurisch.

Nach Injektion von Pit. gland. bei Menschen haben wir selbst dreimal den Blutzucker bestimmt und einmal keine Beeinflussung, zweimal ein leichtes Absinken des Blutzuckers beobachten können; damit stimmen endlich Versuche an 2 Hunden überein.

Hund I. Blutzucker eine Stunde nach intravenöser Injektion von 25 ccm Pit. gland. 0,0561 g; Blutzucker bei demselben Hund 4 Tage nach der Injektion 0,0758 g.

Hund II. Blutzucker eine Stunde nach der intravenösen Injektion von 25 ccm Pit. gland. 0,0792 g; 3 Stunden nach der Injektion 0,0839 g, 4 Tage nach der Injektion 0,0919 g.

Diese Versuche zeigen, dass nach der Injektion von Pit. gland. ein leichtes Absinken des Blutzuckers eintritt. Endlich haben wir damit übereinstimmend gefunden, dass die gykosurische Wirkung des Adrenalins bei gleichzeitiger Injektion von Pit. gland. verringert wird.

Datum 1912	Injektion	Kaninchen I 3350 g	Kaninchen II 2600 g	Kaninchen III 3000 g	Kaninchen IV 2500 g
22. 11.	5 ccm Pit. gland. ½ ccm Adren. *)	Nach 6 Std. 2,9 g Zucker	Nach 6 Std. 1,7 g Zucker	—	—
26. 11.	½ ccm Adren.	Nach 6 Std. 3,9 g Zucker	Nach 6 Std. 2,75 g Zucker	—	—
8. 12.	5 ccm Pit. gland. ½ ccm Adren. *)	—	—	Nach 6 Std. 1,7 g Zucker	Nach 6 Std. 1,5 g Zucker
15. 12.	½ ccm Adren.	—	—	Nach 6 Std. 2,98 g Zucker	Nach 6 Std. 2,7 g Zucker
22. 12.	2 ccm Pit. inf. ½ ccm Adren. *)	—	—	Nach 6 Std. 2,89 g Zucker	Nach 6 Std. 2,3 g Zucker

*) An verschiedenen Stellen injiziert.



Aus allen diesen Versuchen scheint hervorzugehen, dass weder das Pit. inf. noch das Pit. gland. den Blutzuckergehalt zu erhöhen vermögen, letzteres setzt ihn vielmehr herab. Wir werden später sehen, dass dem Pit. gland. trotzdem eine mächtige Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel zukommt, diese Wirkung kann demnach wohl nicht durch eine Mobilisierung von Kohlehydratdepots zustande kommen.

V. Wirkung auf den respiratorischen Stoffwechsel.

A. Experimenteller Teil.

Tabelle I. Fall I. R., Chronischer Gelenkrheumatismus.

Datum 1912	Bemerkungen	Injektion	Zeit Min.	CO_2 ccm	O_2 ccm	Pro kg u. Min. CO_2 ccm	Pro kg u. Min. O_2 ccm	RQ.
3. 3.	Gem. Kost nüchtern	—	—	205,4	265,7	2,93	3,79	0,770
3. 3.	—	2 ccm intram. Pit. gland.	30—55	186,0	232,3	2,66	3,22	0,801
4. 3.	Gem. Kost nüchtern	—	—	207,9	264,7	2,97	3,78	0,786
4. 3.	—	2 ccm intram. Pit. gland.	30—55	197,9	225,2	2,82	3,21	0,878
5. 3.	Gem. Kost nüchtern	—	—	206,9	285,3	2,95	4,07	0,752
5. 3.	—	2 ccm intram. Pit. gland.	30—55	183,4	251,8	2,62	3,74	0,731
9. 3.	Gem. Kost nüchtern	—	—	204,9	263,7	2,93	3,77	0,777
9. 3.	—	3 ccm intram. Pit. inf.	10—35	232,7	288,0	3,32	4,11	0,808
9. 3.	—	—	54—79	202,0	281,0	2,88	4,02	0,719
12. 3.	Gem. Kost nüchtern	—	—	214,4	272,6	3,23	3,89	0,787
12. 3.	—	3 ccm intram. Pit. inf.	10—35	217,7	267,4	3,11	3,82	0,814
12. 3.	—	do.	45—70	229,6	296,0	3,28	4,23	0,776
15. 3.	Gem. Kost nüchtern	—	—	199,7	273,5	2,85	3,90	0,731
15. 3.	—	3 ccm intram. Pit. gland.	9—34	188,8	241,1	2,69	3,44	0,783
15. 3.	—	—	45—70	168,4	231,7	2,01	3,31	0,782
16. 3.	Gem. Kost nüchtern	—	—	216,4	278,2	3,09	3,97	0,770
25. 3.	do.	—	—	211,6	266,0	3,02	3,79	0,796
25. 3.	do.	3 ccm intram. Pit. gland.	80—105	197,9	236,0	2,83	3,37	0,838
25. 3.	—	—	120—145	199,4	255,6	2,85	3,65	0,780
28. 3.	Gem. Kost nüchtern	—	—	190,3	255,3	2,72	3,64	0,746
28. 3.	—	3 ccm intram. Pit. gland.	9—34	180,1	223,0	2,57	3,18	0,808
1. 4.	Gem. Kost nüchtern	—	—	217,9	270,5	3,04	3,86	0,806
1. 4.	—	5 ccm intram. Fraktion II*)	—	214,3	280,6	3,06	4,01	0,782

*) Siehe später.



Ergebnis.

Die Versuche mit Pit. inf., resp. Pit. gland. fallen bei diesem Pat. in eine Periode der Behandlung mit Radiumemanation, wie wir an anderer Stelle genauer ausführten[1]). In dieser Periode ist der Gaswechsel gegenüber der Vor- und Nachperiode wesentlich gesteigert, und zwar handelt es sich um eine kontinuierliche Erhöhung, die auch während der Nacht bis in den Morgen anhält; es zeigt sich aber bei Betrachtung der unbeeinflussten Nüchternwerte, dass grössere Schwankungen nur selten sind, mit einem Worte, dass sich das Individuum auf ein höheres Niveau eingestellt hat. Wenn auch durch die gleichzeitige Radiumbehandlung und durch die künstliche Erhöhung des gesamten Stoffwechsels die Verhältnisse viel komplizierter gestaltet worden sind, so ergibt die genaue Analyse unserer Versuche und insbesondere der Vergleich derselben mit den an anderen Versuchspersonen die Verwertbarkeit derselben.

I. Versuche mit Pit. inf.: Versuch vom 9. 3. 1912, nach 10 Minuten leichte Steigerung von CO_2, O_2 und leichter Anstieg des RQ. nach 54 Minuten.

Versuche vom 12. 3. 1912: Nach 10 Min. leichter Anstieg von CO_2, stärkerer von O_2, leichter Anstieg des RQ.; nach 45 Min. starker Anstieg von CO_2 um 7 pCt., O_2 um 8,5 pCt., RQ. wie am Anfang.

II. Versuche mit Pit. gland.: In allen Versuchen (3., 4., 5., 15., 25., 28. 3. und 4. 4. 1912) findet ein deutliches Absinken sowohl der CO_2- wie auch der O_2-Werte statt. Der Sauerstoff sinkt dabei viel stärker ab als die Kohlensäure, dadurch kommt es zu einem vorübergehenden beträchtlichen Ansteigen des RQ. Das Absinken des Sauerstoffs kann sehr lange anhalten. Am höchsten scheint der RQ. etwa 1 Stunde nach der Injektion zu sein. (Vgl. Versuche IV, V u. VII.)

In einem einzigen Versuch (Versuch III), in welchem CO_2 und O_2 stark absinken, zeigt sich RQ. eine halbe Stunde nach der Injektion nicht erhöht. Die Abnahme von CO_2 resp. O_2 kann sehr beträchtlich sein, z. B.:

Am 3. 3.:	CO_2	um 9,5	pCt.,	O_2	um 12,4	pCt.
„ 4. 3.:	CO_2	„ 5,0	„	O_2	„ 15,0	„
„ 5. 3.:	CO_2	„ 11,4	„	O_2	„ 11,5	„
„ 15. 3.:	CO_2	„ 15,5	„	O_2	„ 15,3	„

Die Dauer dieser Herabsetzung ist ebenfalls beträchtlich. (Im Versuch IV ist nach 45 Min. vielleicht noch nicht einmal der Tiefstand erreicht, im Versuch V sind nach 1 Std. 20 Min. sehr tiefe Werte, während nach 2 Stunden die Werte nahezu zur Norm zurückgekehrt sind. Im Versuch VII sind $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion ebenfalls sehr tiefe Werte. Ein Versuch mit dem durch Alkohol gefällten nahezu eiweissfreien alkalischen Extrakt keine Wirkung, Fraktion II.)

---

1) **Bernstein**, Die Einwirkung der Radiumemanation auf den respiratorischen Stoffwechsel. Strahlentherapie. 1. Bd., 1. Heft. 1912.

Tabelle 2. Fall II. R, Chronischer Saturnismus.

Datum 1913	Bemerkungen	Injektion	Zeit Min.	CO_2 ccm	O_2 ccm	Pro kg u. Min. CO_2 ccm	Pro kg u. Min. O_2 ccm	RQ.
23. 1.	Gem. Kost nüchtern	—	—	206,3	235,2	3,22	3,73	0,877
23. 1.	do.	—	—	190,7	222,4	2,98	3,47	0,857
24. 1.	do.	1½ g Chloreton per os	60—85	185,9	223,4	2,96	3,56	0,832
24. 1.	do.	do.	90—105	191,9	219,8	3,06	3,51	0,873
25. 1.	do.	—	—	181,8	220,1	2,90	3,51	0,826
25. 1.	do.	—	—	194,7	235,8	3,11	3,76	0,826
27. 1.	do.	1½ g Chloreton p.clysma	90—105	184,8	227,8	2,95	3,63	0,811
27. 1.	do.	do.	110—135	208,9	239,6	3,33	3,82	0,872
29. 1.	do.	—	—	192,8	219,8	3,07	3,51	0,877
14. 2.	Gem. Kost	—	—	185,0	230,7	2,96	3,69	0,802
14. 2.	do.	1 mg Adren.	9—31	223,8	246,9	3,58	3,95	**0,906**
14. 2.	do.	—	97—119	207,0	267,6	3,31	4,28	0,774

Ergebnis.

I. Adrenalin ruft eine deutliche Steigerung der CO_2-Produktion und des O_2-Verbrauches hervor, die Steigerung des O_2 ist nach 2 Stunden erst auf der Höhe, während die Steigerung der CO_2-Produktion bereits im Abfallen begriffen ist; in der ersten halben Stunde bedeutende Steigerung des RQ.

II. Chloreton per os oder per clysma zugeführt, zeigt keine besondere Beeinflussung. Der Pat. ist sehr schläfrig und schläft auch noch am Nachmittag des Versuchstages sehr viel. Eine Wirkung auf den respiratorischen Stoffwechsel lässt sich nicht nachweisen.

Tabelle III. Fall III. H., Eunuchoidismus, 28 Jahre alt (genaue Krankengeschichte siehe bei W. Falta: Die Erkrankungen der Blutdrüsen).

Datum 1912	Bemerkungen	Injektion	Zeit Min.	CO_2 ccm	O_2 ccm	Pro kg u. Min. CO_2 ccm	Pro kg u. Min. O_2 ccm	RQ.
25. 5.	Gem. Kost nüchtern	—	—	180,25	248,0	2,67	3,67	0,727
25. 5.	—	3 ccm Pituitr. gland.	20—45	181,8	234,8	2,69	3,47	0,774
30. 5.	Gem. Kost nüchtern	—	—	171,95	232,5	2,58	3,49	0,739
30. 5.	—	5 ccm Pituitr. gland.	45—70	161,0	216,6	2,42	3,25	0,743

Ergebnis.

I. Der Grundumsatz in diesem Falle von Eunuchoidismus ist vollständig normal. (Siehe später.)

II. Injektion von 3 ccm Pit. gland. ergibt nur eine verhältnismässig geringe Wirkung: CO_2 bleibt unbeeinflusst, O_2 sinkt um 5,3 pCt. ab. RQ. steigt deutlich an. In einem zweiten Versuch mit grösserer Dosis



(5 ccm) tritt eine recht deutliche Herabsetzung sowohl der CO_2 wie auch des O_2 ein und zwar für erstere um 6,4, für letzteren um 6,8 pCt. RQ. ist in dieser Versuchsperiode (45 bis 70 Min. nach der Injektion) nicht erhöht.

Tabelle IV. Fall IV. H., Infantilismus mit leichter Hyperthyreose (genaue Krankengeschichte siehe ebenfalls bei Falta l. c.).

Datum	Bemerkungen	Injektion	Zeit Min.	CO_2 ccm	O_2 ccm	Pro kg u. Min. CO_2 ccm	Pro kg u. Min. O_2 ccm	RQ.
14. 12. 1911	Gem. Kost nüchtern	—	—	185,0	229,7	4,60	5,74	0,805
16. 12. 1911	do.	—	—	183,8	229,4	4,59	5,73	0,801
18. 12. 1911	do.	—	—	190,7	230,4	4,77	5,76	0,828
19. 12. 1911	do.	—	—	182,2	229,1	4,55	5,72	0,796
19. 12. 1911	do.	2 ccm Pit. inf.	30—55	195,7	291,3	4,89	7,26	0,840
5. 1. 1912	do.	—	—	180,2	227,4	4,50	5,68	0,793
24. 2. 1912	Ernährung geändert	—	—	165,7	230,3	4,04	5,6	0,719 }
24. 2. 1912	do.	1 mg Adrenalin subc.	5—30	213,8	246,4	5,2	6,01	0,868 }
24. 2. 1912	do.	do.	50—75	223,9	256,6	6,46	6,3	0,873
24. 2. 1912	do.	do.	120—145	185,6	222,1	4,5	5,41	0,835
26. 2. 1912	do.	—	—	169,9	231,0	3,95	5,4	0,736
26. 2. 1912	do.	3 ccm intram. Pit. gland.	30—55	161,0	205,5	3,74	4,77	0,784

Ergebnis.

I. Der Grundumsatz. Wir haben bei diesem Kranken 2 Perioden zu unterscheiden. In der ersten Versuchsperiode waren sehr deutliche Erscheinungen von Hyperthyreose nachweisbar. Das Mittel für CO_2 betrug 4,6, für O_2 5,75 ccm pro kg und Min. In der zweiten Versuchsperiode lagen die Werte etwas tiefer. Damals waren auch die Erscheinungen der Hyperthyreose bereits wesentlich zurückgegangen. Vergleicht man die gefundenen Werte mit den von Magnus Levy und Falck angegebenen (Fall IX und X. 142 ccm bzw. 141,5 ccm und 36,1 resp. 36,8 kg für O_2, 5,21 bzw. 5,01 ccm für CO_2 4,37 resp. 4,34 ccm), so findet man, dass in der ersten Versuchsperiode eine bedeutende Steigerung des Grundumsatzes nachweisbar war. In der zweiten Versuchsperiode war der Grundumsatz normal.

RQ. war in der ersten Versuchsperiode viel höher als in der zweiten, dies dürfte aber wahrscheinlich mit veränderten Ernährungsverhältnissen zusammenhängen.

II. Mit Pit. inf. liegt nur ein Versuch vor. Dieser ergab eine Viertelstunde nach der Injektion ein leichtes Ansteigen der CO_2-Produktion um 7,41 pCt., hingegen ein deutliches Ansteigen des O_2-Verbrauches um 27,1 pCt. RQ. steigt in diesem Versuch etwas an.

III. Bei Injektion von 3 ccm Pit. gland. leichter Abfall von CO_2 um 5,2 pCt., starker Abfall von O_2 um 11 pCt. RQ. steigt deutlich an.

IV. Adrenalin: Nach subcutaner Injektion von 1 mg Adrenalin starkes Ansteigen von CO_2 um 29 pCt., O_2 steigt um 6,9 pCt. (nach 5 Min.), resp. Anstieg von CO_2 um 35 pCt., O_2 um 11,5 pCt. (nach 50 Min.).



Sprunghaftes Ansteigen von RQ. Nach 54 Min. sind alle Werte noch höher wie nach 5 Min.

Tabelle V. Fall V. R. Fl., Morbus Basedowii, 35jährige Frau (genaue Krankengeschichte siehe Falta l. c.).

Datum 1913	Zeit	CO_2 ccm	O_2 ccm	Pro kg u. Min.		RQ.	Bemerkungen
				CO_2 ccm	O_2 ccm		
12. 1.	Gem. Kost	220,5	280,5	3,82	4,86	0,786	Atmet sehr ruhig
14. 1.	do.	217,5	285,4	3,75	4,92	0,764	do.
14. 1.	do.	229,9	316,9	3,96	5,46	0,725	Gegen Ende des Versuches unruhig. Handbewegungen
15. 1.	do.	213,1	270,8	3,67	4,67	0,787	Ruhig
19. 1.	do.	238,6	284,5	4,11	4,90	0,834	do.
28. 1.	do.	207,0	270,9	3,57	4,67	0,764	do.
31. 1.	do.	214,9	278,8	3,71	4,81	0,771	do.

In diesem Falle wurden keine Injektionsversuche vorgenommen. Ich erwähne diesen Fall deshalb, weil sich bei der Untersuchung Schwankungen des Grundumsatzes ergaben. Im allgemeinen bestand eine bedeutende Steigerung des Grundumsatzes.

Fall VI. I. P. Myxödem. Pat. stammt aus gesunder Familie und aus vollkommen von Kretinismus freier Gegend, hat 8 Geschwister, die vollständig gesund sind, war das 5. Kind, Geburt normal, war auch normal entwickelt, nur war der Kopf auffallend gross. Er wuchs in der ersten Zeit von der Geburt überhaupt nicht und später nur sehr langsam und zeigte gar keine geistige Entwicklung, lernte nur sehr spät gehen, auch dann war der Gang unsicher, er verlangte bis zum 4. Lebensjahre nie nach Nahrung, musste gefüttert werden. Nach den sehr genauen Angaben des ihn behandelnden Arztes, der ihn zum erstenmal in seinem 4. Lebensjahre sah, betrug die Körperlänge damals nur 81 cm, der Kopfumfangmass $50^1/_2$ cm, die grosse Fontanelle war noch offen, der Hals gedrungen, kurz, sehr dick, die Stirne niedrig, Haare spärlich und spröde, Nasenwurzel eingezogen, Nasenlöcher sehr weit, Zunge verdickt, aus dem halbgeöffneten Mund hervorstehend, Gaumen flach. Pat. hatte nur 16 Milchzähne, der Brustumfang war damals 53 cm, Bauch aufgetrieben, herunterhängend, Nabelhernie, die Hände plump, kühl, cyanotisch, Temperatur im Rectum 36,3. Nach Angaben des Grossvaters hatte er Masern, Scharlach, Blattern, auch mehrmals Pneumonie durchgemacht, neigt sehr zu Hautkrankheiten, er hat bis zum 4. Lebensjahre Urin und Stuhl unter sich gehen lassen, im 4. Jahre wurden ihm Thyriodintabletten verordnet und zwar zuerst $^1/_4$, dann $^1/_2$ Tablette täglich. Darauf besserte sich der Zustand rasch, er wuchs, fing an zu sprechen, der Gang wurde sicher, der Appetit besserte sich sehr bedeutend, er verlangte jetzt selbst nach Speise und Trank, begann Interesse an seiner Umgebung zu gewinnen. Die Medikation wurde ein Jahr lang fortgesetzt, dann mehrere Monate unterbrochen, dann wieder für 2 Monate aufgenommen und dann wieder unterbrochen, seit etwa $1^1/_2$ Jahren keine Medikation, da sich der Zustand nicht mehr besserte. Aus dem Status wäre zu erwähnen: 94 cm langer Pat., typisches Aussehen eines Myxödems, schlaffe Haut, ist geistig ein wenig regsam, kennt seine Umgebung usw. Schädelumfang (D. frontooccip.) 54 cm, Fontanelle verstrichen. Hals sehr kurz, Halsumfang 27 cm. Thorax kurz und breit, Cor und Pulmones ohne pathologischen Befund. Abdomen: typischer Hängebauch, Bauchumfang 55 cm, Hoden bohnengross.

Nach 100 g Traubenzucker Spuren von Zucker im Harn. Körpermasse: Körperlänge 94 cm, Spannweite $93^1/_2$ cm, Oberlänge 49 cm, Unterlänge bedeutend kürzer wie die Oberlänge, also die Dimensionen eines ganz kleinen Kindes erhalten geblieben.



Röntgenologisch Schädel normal, die Sella turcica ist im Verhältnis zur Grösse des Knaben eher gross. Die Konturen sind plump, der Sella-Eingang auch ziemlich weit. Die Verknöcherungsverhältnisse an der Hand entsprechen denen eines Kindes von 2 bis $2^1/_2$ Jahren. Im Blut leichte Lymphocytose. Blutzucker 0,079 pCt.

Tabelle VI.

Datum 1913	Bemerkungen	Injektion	Zeit	CO_2 ccm	O_2 ccm	Pro kg u. Min. CO_2 ccm	Pro kg u. Min. O_2 ccm	RQ.
2. 5.	Gem. Kost nüchtern	—	Früh nüchtern	82,36	103,3	4,48	5,61	0,797
6. 4.	do.	—	do.	79,64	104,4	4,19	5,49	0,763
7. 5.	do.	—	do.	84,33	101,3	4,44	5,86	0,758
8. 5.	do.	—	do.	79,30	94,28	4,17	4,96	0,840
12. 5.	do.	—	do.	81,31	104,6	4,42	5,68	0,777
12. 5.	do.	2 ccm Borcholin in 20 ccm phys. Kochsalzlös.	25—71	74,08	102,1	4,03	5,5	0,661
12. 5.	do.	—	90—134	75,14	97,40	4,08	5,29	0,771

Nach Thyreoidinmedikation.

Datum 1913	Bemerkungen	Injektion	Zeit	CO_2 ccm	O_2 ccm	Pro kg u. Min. CO_2 ccm	Pro kg u. Min. O_2 ccm	RQ.
15. 7.	Gem. Kost	—	Früh nüchtern	121,5	156,2	6,23	8,01	0,778
17. 7.	do.	—	do.	121,7	166,2	6,24	8,68	0,719

Ergebnis.

Ein direkter Vergleich mit den Versuchspersonen von Magnus Levy und Falck ist nicht möglich, wir können nur heranziehen den Fall G. H. (Magnus Levy und Falck): 7jähriger Knabe, 112 cm hoch, 19,2 kg schwer. Bei diesem fand fand sich 7,93 ccm O_2 und 6,80 ccm CO_2; da unser Pat. wesentlich kleiner ist, nämlich um 18 cm, so sollte natürlich der Gaswechsel sehr viel höher sein als bei dem normalen gleichschweren Individuum. Wir finden ihn aber um 30 pCt. herabgesetzt; die Herabsetzung gegenüber einem Normalindividuum von annähernd gleicher Grösse und gleichem Gewicht muss also noch bedeutender sein. Der Versuch mit Borcholin wird später diskutiert (S. 109).

Vom 13. 6. 13 bis zum Austritte erhielt der Patient dreimal täglich eine Thyreoidintablette (Parke, Davis & Co.), die Ernährung wurde während dieser Zeit nicht geändert. Patient nahm an Körpergrösse um 8 cm zu, wurde viel lebhafter und munterer.

Während dieser Zeit wurden mit ihm mehrmals Probeatmungen ausgeführt (jeden zweiten Tag), um möglichst genaue Resultate zu ergeben. Die am 15. und 17. 7. ausgeführten Versuche zeigen, dass der Grundumsatz unter der Thyreoidinwirkung bedeutend anstieg und dem eines gleichgrossen und gleichschweren Individuums annähernd gleich war.

Fall VII. U. Akromegalie. (Siehe Falta: Beobachtung XXIV.) 32 Jahre alt. Beginn vor 7 Jahren mit Parästhesien in den Händen, einige Monate später starke

Schmerzen in den Vorderarmen, dann allmähliches Grösserwerden der Hände, des Kinns, deutliche Prognathie, vor $5^1/_2$ Jahren Abnahme der Libido und später der Erectio penis, seit $5^1/_2$ Jahren völlig impotent, allmähliche Zunahme der akromegalen Erscheinungen. Zunge stark vergrössert, Nase plump, Orbitalrand tritt stark hervor, Thyreoidea vergrössert, Behaarung ziemlich stark entwickelt, Kyphose, fassförmiger Thorax, Clavikeln stark verdickt, obere und untere Extremitäten distalwärts nach unten stark an Umfang zunehmend. **Sella turcica auf Guldengrössse erweitert**, keine Glykosurie.

28. 2. 13. Operation eines Teiles der Hypophyse durch Dr. O. Hirsch auf endonasalem Wege.

Tabelle VII.

Datum 1912	Bemerkungen	Injektion	Zeit	CO_2 ccm	O_2 ccm	Pro kg u. Min. CO_2 ccm	Pro kg u. Min. O_2 ccm	RQ.
27. 1.	Purinfreie Diät	—	—	235,7	288,8	3,1	3,72	0,816
31. 1.	do.	—	—	240,7	296,4	3,17	3,9	0,793
3. 2.	do.	—	—	243,2	298,4	3,20	3,93	0,780
6. 2.	do.	—	—	242,8	297,9	3,19	3,92	0,752
6. 2.	—	2 ccm Pit. inf. intram.	30—55	256,3	327,3	3,37	4,31	0,758
9. 2.	Purinfreie Diät	—	—	249,9	299,4	3,29	3,94	0,750 }
9. 2.	—	1 mg Adren. subcutan	5—30	316,5	334,3	4,16	4,40	**0,945** }
9. 2.	—	do.	50—75	288,4	371,3	3,62	4,89	0,777
16. 2.	Purinfreie Diät	—	—	247,34	295,7	3,25	3,89	0,836
16. 2.	do.	2 ccm Pit. inf.	45—70	295,5	372,2	3,88	4,897	0,794
17. 2.	—	—	—	240,6	295,4	3,17	3,88	0,785
17. 2.	Purinfreie Diät	1 mg Adrenalin subcutan	20—45	281,77	364,6	3,71	4,797	0,773

Ergebnis.

I. Der Grundumsatz ist gegenüber der Norm nicht deutlich erhöht. Alimentäre Glykosurie schwer zu prüfen, da immer erbrochen wird; aber bei Ueberlastung mit Kohlehydraten in der Kost kein Zucker im Urin.

II. Adrenalin: 5 Minuten nach der Injektion schon deutliche Steigegerung der CO_2 bzw. O_2, und zwar für erstere um 26,6 pCt., für letzteren um 11,6 pCt. RQ. steigt enorm an von 0,75 auf 0,95.

Nach einer Stunde ist CO_2 schon deutlich abgefallen, dagegen O_2 weiter gestiegen und zwar um 24 pCt., RQ. wird daher annähernd normal. In einem zweiten Versuch starke Erhöhung der CO_2 bzw. O_2, zwar um 17 pCt. bzw. 23,4 pCt.

III. Nach Pit. inf. Steigerung der CO_2 um 5,61 pCt., des O_2 um 9,9 pCt., RQ. wird nicht deutlich beeinflusst. In einem zweiten Versuch dreiviertel Stunden nach der Injektion noch stärkere Steigerung der CO_2 bezw. O_2, und zwar für erstere um 19,3 pCt., für letzteren um 25,8 pCt.

Fall VIII. (Ti.) Akromegalie. (S. Falta: Beobachtung XXV.) 31 Jahre alt, seit 1903 allmähliches Grösserwerden der Hände, der Nase, Lippen, starke Kopfschmerzen, Hauptpigmentierungen, Thyreoidea leicht vergrössert. Sella turcica auf Kirschengrösse, Behaarung hat stark zugenommen, Potenz erst in letzter Zeit wenig abgenommen. Alimentäre Glykosurie positiv.



Tabelle VIII.

Datum 1912	Bemerkungen	Injektion	Zeit	CO_2 ccm	O_2 ccm	Pro kg u. Min. CO_2 ccm	Pro kg u. Min. O_2 ccm	RQ.
14. 2.	Purinfr. Diät nüchtern	—	—	257,5	342,0	2,92	3,80	0,753
16. 2.	do.	—	—	246,7	328,8	3,08	3,65	0,748
16. 2.	—	2 ccm Pit. inf.	40—65	297,0	393,9	3,30	4,38	0,754
18. 2.	Purinfr. Diät nüchtern	—	—	257,5	327,5	2,92	3,64	0,770
20. 2.	do.	—	—	260,2	330,4	2,94	3,67	0,787
23. 2.	do.	—	—	256,1	327,9	2,84	3,64	0,780 }
23. 2.	—	2 ccm Pit. gland.	30—55	230,8	246,96	2,56	2,74	**0,935** }
28. 2.	Purinfr. Diät nüchtern	—	—	255,6	331,3	2,84	3,68	0,777 }
28. 2.	—	2 ccm Pit. gland.	30—55	226,2	262,8	2,51	2,92	**0,861** }
2. 3.	Purinfr. Diät nüchtern	—	—	254,9	337,4	2,83	3,75	0,755 }
2. 3.	—	1 mg Adren. subcutan	5—30	273,9	302,3	3,04	3,36	**0,905** }
2. 3.	—	do.	50—75	265,0	331,9	2,94	3,68	0,798

Ergebnis.

I. Grundumsatz etwas höher liegend als der oberen Grenze der Norm entspricht; man kann kaum von einer Erhöhung sprechen. Alimentäre Glykosurie sehr ausgesprochen.

II. Adrenalin: Wirkung des Adrenalins sehr gering, auch Tachykardie gering, Einwirkung auf den Grundumsatz ebenfalls sehr gering, doch steigt RQ. deutlich an.

III. Nach Pit. inf. bedeutende Steigerung von CO_2 bzw. O_2 um 20,3 bzw. 19,8 pCt. (nach 40 Minuten). RQ. unbeeinflusst.

IV. Mit Pit. gland. zwei Versuche. Im ersten Versuch nach einer halben Stunde Abfall der CO_2 um 9,89 pCt., O_2 um 24,7 pCt. RQ. steigt von 0,78 auf 0,95. In einem zweiten Versuch eine halbe Stunde nach der Injektion ebenfalls Absinken von CO_2 und O_2 für erstere um 11,5, für letzteren um 20,6 pCt. RQ. ebenfalls sehr hoch.

Fall IX. W. F., 15jährige hypophysäre Dystrophie (siehe Falta: Beobachtung XLIV). Angeblich bis zum 8. Jahre Rachitis, die Wachstumsstörung reicht jedenfalls sehr weit zurück, in letzter Zeit Abmagerung, heftiger Schwindel und Kopfschmerzen.

121 cm hoch, 121 cm Spannweite, 63 cm Unterlänge. Einzelne Zähne, dem Milchgebiss angehörend, typische eunuchoide Fettverteilung, keine Zeichen von Rachitis, Genitale hochgradig hypoplastisch, Testis nicht völlig deszendiert, Behaarung am Stamm und Genitale fehlt völlig.

Röntgenuntersuchung des Schädels ergibt: Schädel hydrocephal, Sella von normalen Dimensionen, nur am Eingange etwas erweitert, ihre Konturen erhalten, Ossifikation hochgradig zurückgeblieben.

Chronischer Hydrocephalus, der anscheinend seit frühester Jugend durch Druck auf den Sellaeingang zu Störung der Hypophysenfunktion führte. Für letztere An-



nahme spricht erstens die Wachstumsstörung, die Störung der Ossifikation und Dentition. Zweitens die Genitaldystrophie mit der typischen Fettsucht. Drittens die später zu erwähnende Thermoreaktion. Ferner dürfte dafür sprechen die Höhe der Toleranz für Kohlehydrate, die Hypothermie, der leichte Grad von Polyurie, und das Blutbild (Mononukleose, Anämie, Hämoglobinverminderung).

Tabelle IX.

Datum 1912	Bemerkungen	Injektion	Zeit	CO_2 ccm	O_2 ccm	Pro kg u. Min. CO_2 ccm	Pro kg u. Min. O_2 ccm	RQ.
28. 10.	Gem. Kost nüchtern	—	—	156,3	187,2	5,04	6,04	0,836
29. 10.	do.	—	—	160,6	190,75	5,18	6.15	0,842
6. 11.	do.	—	—	160,9	200,2	5,03	6,26	0,804
6. 11.	do.	5 ccm Pit. gland.	20—50	152,0	161,0	4,75	5,03	**0,944**
13. 11.	do.	—	—	175,4	203,2	5,48	6,35	0,863
13. 11.	do.	5 ccm Pit. gland.	27—57	165,9	186,7	5,18	5,83	0,889
21. 11.	do.	—	—	147,8	200,3	4,62	6,26	0,738
21. 11.	do.	5 ccm Fraktion II*)	20—50	147,7	199,0	4,52	6,22	0,727
23. 11.	do.	—	—	149,0	185,2	4,66	5,79	0.804
23. 11.	do.	5 ccm Fraktion I	20—55	128,6	161,7	4,02	5,05	0,796

*) Siehe später.

Ergebnis.

I. F. ist 121 cm hoch und durchschnittlich zur Zeit der Versuche 32 kg schwer: 15 Jahre alt. Bei seinem Eintritt in die Klinik (12. 9. 12) wog er 24 kg. Damals war er ziemlich mager, doch war die charakteristische Fettverteilung deutlich ausgesprochen. In den beiden ersten Monaten des Aufenthaltes in der Klinik stieg das Körpergewicht rasch um 8 kg an, der Fettansatz erfolgte hauptsächlich am Abdomen, so dass F. zur Zeit der Versuche schon deutlich das Bild der Dystrophia adiposa genitalis zeigte.

Es scheint uns am zweckmässigsten, die gefundenen Werte mit denen zu vergleichen, die Magnus Levy und Falck bei einem 11jährigen, 129 cm hohen und 26,5 kg schweren Individuum erhalten haben, da dieses Körpergewicht am ehesten der Grösse von F. entsprechen dürfte. Magnus Levy und Falck finden bei ihrem Knaben 6,24 ccm O_2 und 5,04 ccm CO_2 pro Kilogramm Körpergewicht. Da F. zur Zeit der Untersuchung zu fett ist, so sind die von uns pro Kilogramm berechneten Werte zu tief, andererseits ist F. um 8 cm kleiner als das Vergleichsindividuum von Magnus Levy und Falck. Es ist daher bei ihm ein höherer Umsatz zu erwarten, als bei dem Vergleichsindividuum; diese beiden angeführten Momente dürften sich annähernd ausgleichen. Wir kommen daher zu dem Resultate, dass die von uns gefundenen Werte annähernd denen eines gleich grossen und gleich schweren Knaben entsprechen dürften. Wir finden nämlich für CO_2



5,01 ccm pro Kilogramm Körpergewicht und Minute, für O_2 6,14 ccm als Mittel aus 6 Untersuchungen. Auch wenn wir die nächstliegenden Werte der Tabelle von Magnus Levy und Falck heranziehen, kommen wir zu dem gleichen Resulte. Bei einem 115 cm hohen, 21,8 kg schweren neunjährigen Knaben finden die erwähnten Autoren durchschnittlich 6,79 ccm O_2 und 5,73 ccm CO_2. Auch bei dem zehnjährigen Knaben A. D. (Beobachtung von Magnus Levy und Falck) mit 131 cm Höhe und 30,6 kg Körpergewicht finden sie 6,28 O_2, 5,23 CO_2.

Da das letztgenannte Individuum um 10 cm höher ist als F., so wären bei F. niedrigere Werte zu erwarten; dieser Vergleich spricht also jedenfalls auch dafür, dass der Umsatz bei F. nicht herabgesetzt ist.

II. Nach Pit. gland. deutliche Herabsetzung der CO_2-Produktion und des O_2-Bedarfes. und zwar im ersten Versuch für CO_2 um 5,5 pCt., für O_2 um 19,5 pCt. — In einem zweiten Versuche betrug die Herabsetzung der CO_2-Produktion 5,4 pCt., die des O_2-Verbrauches 8,1 pCt. — Steigerung des RQ.

III. Fraktion I erwies sich als positiv, Fraktion II als negativ (siehe später).

Versuch an einem Hund, sehr gut eingeatmet, liegt ohne Narkoticum ruhig da.

Tabelle X.

Datum 1912	Bemerkungen	Injektion	Zeit	CO_2 ccm	O_2 ccm	Pro kg u. Min. CO_2 ccm	Pro kg u. Min. O_2 ccm	RQ.
22. 10.	Gem. Kost nüchtern	—	—	56,2	77,6	4,32	5,97	0,724
25. 10.	do.	—	—	54,3	67,04	4,17	5,16	0,809
26. 10.	do.	—	—	49,3	81,7	3,85	6,39	0,603
26. 10.	do.	—	—	54,6	84,9	4,26	6,63	0,643
26. 10.	do.	Zweimal 3 ccm Pit. gland.	15—40	54,96	75,62	4,29	5,91	0,727
26. 10.	do.	do.	50—75	59,76	79,83	4,67	6,24	0,749
28. 10.	do.	—	—	57,42	83,9	4,48	6,56	0,684
28. 10.	do.	10 ccm Pit. gland.	30—55	54,6	77,55	4,26	6,06	0,704
2. 11.	do.	—	—	57,14	81,92	4,198	6,16	0,697
2. 11.	do.	26 ccm Pit gland.	30—55	61,05	81,64	4,59	6,14	0,748
2. 11.	do.	do.	90—105	58,9	79,8	4,43	6,00	0,738
18. 12.	do.	—	—	58,23	78,33	4,07	5,48	0,743
18. 12.	do.	1 mg Adrenalin subcutan	10—35	60,82	82,17	4,25	5,75	0,740
18. 12.	do.	—	90—115	74,44	101,5	5,21	7,1	0,733

Ergebnis.

I. Nach Adrenalin Steigerung des Grundumsatzes, jedoch keine Beeinflussung des RQ.

II. Sowohl bei kleinen als auch bei grossen Dosen von Pit. gland. keine Beeinflussung des Grundumsatzes. RQ unverändert.



Besprechung der Resultate.

Versuche mit Adrenalin

wurden angestellt: 1. bei einem Normalindividuum, 2. bei zwei Fällen von Akromegelie, 3. bei einem Fall von Infantilismus mit leichten Erscheinungen von Hyperthyreoidismus und 4. bei einem Hund.

Uebersichtstabelle. Adrenalinversuche.

Versuchsperson	Zeit Min.	CO_2 pCt.	O_2 pCt.	RQ.	Anstieg des Blutdrucks mm	Pulsanstieg	Glykosurie
VIII	5—30	ca. 7	— 11	20	Geringe Steigung	0	0
	50—75	„ 4	0	6	do.	0	0
VII	5—30	26,6	11,6	ca. 25	20	14	Positiv
	50—70	15,5	24	0	12	8	do.
	20—45	17	23,4	Nicht deutlich	18	24	do.
IV	5—30	29	6,9	ca. 20	12	14	0
	50—75	ca. 33	11	„ 22	0	0	0
	120—145	„ 12	— 4	„ 15	0	0	0
II	9—31	„ 21	ca. 7	„ 13	35	20	0
	97—119	„ 12	„ 16	0	40	25	0
Hund, grau	10—35	„ 4	„ 5	0	0	0	0
	90—115	„ 27	„ 29	0	0	0	0

In allen Versuchen findet sich ein deutliches Ansteigen der CO_2 und des O_2. Die Kurven für diese zwei Werte verlaufen durchaus nicht gleichartig, es steigt nämlich der O_2-Verbrauch viel langsamer an, als die CO_2-Produktion. (Nur in einem Versuche Ti findet zuerst ein leichtes Absinken des O_2-Bedarfes statt.) Durch dieses Verhalten der beiden Kurven steigt der RQ in der **ersten** Versuchsperiode beträchtlich an und zwar betrifft dies die erste halbe Stunde nach der Injektion. (Ausgenommen bei Versuch H. Fall IV, bei welchem RQ noch nach $2^1/_4$ Stunden deutlich erhöht ist.) Von Wichtigkeit erscheint uns, dass der RQ in den späteren Perioden nicht unter den vor der Adrenalininjektion beobachteten Wert absinkt, sondern den ursprünglichen Ausgangswert wieder erreicht. Bei den meisten Versuchen ist der Anstieg der CO_2-Produktion und des Sauerstoff-Verbrauches auch in den letzten Versuchsperioden noch nicht abgeklungen, es zeigt sich also eine sehr beträchtliche Beeinflussung des Gaswechsels durch das Adrenalin.

In der Literatur liegen zahlreiche Versuche an Tieren vor. La Franca[1]) konnte keine Veränderung des RQ nach Adrenalininjektion beim Hunde finden. Hingegen fand Hàri[1]) nach intraperitonealer resp. subcutaner Injektion verhältnismässig grösserer Mengen von Adrenalin beim Hunde Steigerung des RQ, aber gleichzeitig auch Heruntergehen der CO_2-Produktion und des O_2-Bedarfes. In einem Versuch am Hund (siehe Tabelle X) fanden wir in der ersten halben Stunde nur ein geringes, später nach anderthalb bis zwei Stunden aber ein sehr deutliches Ansteigen von

1) l. c.



CO_2 und O_2, RQ wurde nicht beeinflusst. Dass in diesem Versuche der RQ nicht anstieg, liegt wahrscheinlich an der Glykogenarmut des Versuchstieres, welches 24 Stunden vor dem Versuch hungerte. Es trat auch keine Glykosurie auf. Warum unsere Versuche mit denen Hari's nicht übereinstimmen, können wir nicht angeben, vielleicht ist die Curarisierung der Tiere Hari's schuld daran.

Im vollkommenen Gegensatz zu unseren Versuchen scheinen die Versuche von G. G. Wilenko[1]) zu stehen. Dieser Autor fand nach Adrenalininjektion bei normalen Kaninchen keine oder nur sehr geringe Steigerung des RQ. Wurde gleichzeitig Kohlehydrat zugeführt, so wurde die Steigerung des RQ fast ganz verhindert. Wilenko deutet seine Versuche in der Weise, dass durch das Adrenalin die Fähigkeit des Organismus, Kohlehydrat zu verbrennen, herabgesetzt wird. Dieser Deutung möchten wir uns, wie wir später noch ausführen werden, nicht anschliessen. Die Versuche Wilenkos lassen unseres Erachtens eine andere Deutung zu. Wilenko untersuchte den Gaswechsel erst eine Stunde nach der Adrenalininjektion oder noch später; in unseren Versuchen am Menschen finden wir aber, dass der RQ nach dieser Zeit bereits wieder zur Norm zurückgekehrt ist. Es wäre also auch möglich, dass in den Versuchen von Wilenko die Wirkung auf den RQ bereits abgeklungen ist, ja man könnte sich sogar denken, dass bei gleichzeitiger Injektion von Adrenalin und Zufuhr von K.H. infolge der Adrenalinwirkung sehr viel Zucker zum Teil ausgeschieden, zum Teil verbrannt wird, so dass nach einer Stunde der RQ niedriger liegt, als nach Zufuhr von Zucker allein. Für solche Versuche scheinen uns beim Menschen die Versuchsbedingungen sehr viel klarer zu sein, als bei Tieren, da auch in den Versuchen von Wilenko den Kaninchen Urethan gegeben worden ist.

Endlich haben wir die Versuche von Fuchs und Roth[1]) zu erwähnen, die gleich unseren an Menschen angestellt wurden. Diese Autoren fanden bei normalen Individuen Steigerung der Atemzahlen, Steigerung des Minuten-Atemvolumens, Steigerung der CO_2-Produktion und des O_2-Bedarfes, hingegen geben sie an, dass sie bei ihren normalen Versuchspersonen keine oder nur sehr geringe Steigerung des RQ gefunden haben. Bei zwei Versuchen an einem Falle von Morbus Addisonii trat eine Steigerung des RQ auf. Was die Versuche an normalen Individuen anbelangt, so ist darüber zu bemerken, dass bei Individuum I der Beginn der Gaswechseluntersuchung 20 Minuten nach Injektion von Adrenalin fiel, in diesem Versuch findet sich auch noch in der 20. bis 31. Minute eine deutliche Steigerung des RQ.

Bei Versuchsperson II fällt der erste Versuch in die 12. bis 21. Minute nach der Injektion, hier ist die Steigerung nicht deutlich; der zweite Versuch fällt in die 23. bis 38. Minute nach der Injektion, hier ist die Steigerung sogar noch sehr deutlich.

Nach unseren eigenen Erfahrungen möchten wir es nicht für ausgeschlossen halten, dass auch Röth und Fuchs deutlichere Steigerungen des RQ bei normalen Individuen gefunden hätten, wenn sie unmittelbar

1) l. c.

nach der Injektion untersucht hätten. Eine auffallende und interessante Tatsache in einem Versuch von Róth und Fuchs ist sicherlich der Umstand, dass die Steigerung von RQ bei Addisonkranken wesentlich länger andauert, eine direkte Beziehung zur Addisonschen Krankheit können wir vorderhand darin nicht erblicken, da wir eine ähnlich lange Wirkung auch bei einem nichtaddisonkranken Individuum gesehen haben.

Unsere Versuche an Menschen möchten wir in folgender Weise deuten: Dass der Grundumsatz nach Adrenalinjektion ansteigt, ist wohl nicht merkwürdig und war zu erwarten, da nach Adrenalininjektion Steigerung des Blutdrucks, Steigerung der Herzaktion, kurz Steigerung des Tonus der von den sympathischen Nerven versorgten vegetativen Erfolgsorgane eintritt; dazu kommt noch in den einzelnen Versuchen eine gewisse Unruhe der Patienten, besonders ein leichtes Zittern der Extremitäten, das sich nicht in allen Versuchen ganz ausschalten liess; doch haben wir bei der von uns untersuchten Normalperson eine derartige Unruhe nicht beobachten können. Das Ansteigen des RQ nach Adrenalininjektion, das wir nach unseren Untersuchungen für erwiesen halten, lässt sich kaum anders deuten, als dass unter dem Einfluss des Adrenalins eine Mehrverbrennung von Zucker im Organismus statthat. Diese Mehrverbrennung muss in manchen Fällen sogar als eine sehr bedeutende angesehen werden, nach einer groben Schätzung dürfte in manchen Versuchen die Steigerung der Zuckerverbrennung mehr als 40 g betragen. Dieser Zucker dürfte wohl hauptsächlich aus den Glykogendepots in der Leber und in den Geweben der Peripherie (Muskeln, Drüsen usw.) stammen, denn es ist ja bekannt, dass nach Adrenalininjektion nicht nur die Leber, sondern auch die Muskeln an Glykogen verarmen. Die Versuche zeigen eine gewisse Analogie mit älteren Versuchen über das Verhalten des RQ bei peroraler resp. intravenöser Einverleibung von Zucker. Magnus Levy (25), Durig (26) u. a. haben gezeigt, dass perorale Zufuhr von Zucker bei normalen Individuen zu einem bedeutenden Ansteigen des RQ eventuell bis 1,0 führt, das Gleiche gilt auch für intravenöse Zufuhr. Nach Untersuchung von Zuntz und Mering (27) steigt nach intravenöser Dextrosezufuhr der RQ gewaltig an. Bemerkenswert ist, dass dabei, wie besonders Blumenthal (28) gezeigt hat, keine oder nur geringe Zuckerausscheidung eintritt. Ein Organismus mit normalem Zuckerstoffwechsel hat also die Fähigkeit, ihm im Ueberschuss direkt in den grossen Kreislauf zugeführten Zucker rasch zu verwerten, dadurch kommt es nur zu verhältnismässig geringer Hyperglykämie, das Gleiche gilt hier auch bei exzessiver peroraler Zufuhr von Zucker, bei der ebenfalls Zucker direkt in den grossen Kreislauf gelangt, sei es durch den Ductus thoracicus, sei es dadurch, dass die Leber dem ihr durch die Pfortader zufliessenden Zuckerstrom nicht gewachsen ist. In unseren Adrenalinversuchen haben wir ähnliche Vorgänge vor uns, nur mit dem Unterschied, dass der Zucker nicht von aussen zugeführt wird, sondern dass im Körper vorhandene Zuckerdepots in überstürzter Weise mobilisiert werden, wodurch es unter Umständen ja bekanntlich zu so bedeutender Hyperglykämie kommen kann, dass Glykosurie auftritt. Wir möchten vermuten, dass

die Mehrverbrennung von Zucker nach Adrenalininjektion sowohl in der Leber wie in den peripheren Geweben, Muskeln, Drüsen usw. statthat. Die Abgabe von Zucker an das Blut dürfte allerdings nur von der Leber aus erfolgen, da in den Versuchen von Falta und Priestley (29) nach Ausschaltung der Circulation unterhalb des Zwerchfelles bei Kaninchen durch Injektion von Adrenalin in das Unterhautzellgewebe der oberen Körperhälfte das sonst auftretende Absinken des Blutzuckers nicht verhindert werden konnte.

Auf einen Umstand möchten wir noch hinweisen: Die Steigerung der Zuckerverbrennung steht, wie aus der Tabelle hervorgeht, in gar keinem Verhältnis zur Glykosurie; so finden wir z. B. im Versuche Ho. mit der bedeutendsten Steigerung der Zuckerverbrennung keine Glykosurie. Im Versuche U. ist die Steigerung etwa gleich der im Versuche Ti., dort trat Glykosurie auf, hier fehlte sie. Auch ein Parallelismus zwischen Wirkung auf Herz und Gefässapparat und RQ besteht nicht: Im Versuche R. starke Wirkung auf den Gefässapparat und verhältnismässig geringe Steigerung des RQ, im Versuche Ti. ganz geringe Wirkung auf den Gefässapparat und starke Steigerung des RQ. Ebenso besteht auch kein Parallelismus zwischen der Wirkung auf Herz und Gefässapparat einerseits und Steigerung der Glykosurie andererseits. Die Wirkungen dissoziieren also[1]). Wir möchten hierin wieder einen Beweis sehen, dass man nicht berechtigt ist, aus dem positiven Ausfall der Adrenalinglykosurie einen bindenden Schluss auf die besondere Erregbarkeit der sympathischen Erfolgsorgane zu ziehen, wie Eppinger und Hess (30) dies tun; anscheinend findet in jedem Fall Mobilisierung und Mehrverbrennung von KH. statt, allerdings in verschieden starkem Grade; ob es zur Glykosurie kommt, hängt aber auch noch von anderen Momenten ab. (Diuretische Wirkung, Verbrennung von KH. usw.) Auch die Erhöhung des Grundumsatzes ist nicht ausschliesslich von der Steigerung der Herzarbeit und des Blutdruckes allein abhängig (s. Versuch Ho.)

Versuche mit Pituitrinum infundibulare.

Uebersichtstabelle der Versuche mit Pit. inf.

Versuchsperson	Zeit Min.	CO_2 pCt.	O_2 pCt.	RQ. pCt.
I	10—35	13,5	ca. 9	
	54—79	0	„ 6	
	10—35	0	0	
	45—70	7	8,5	keine Aenderung
VIII	40—65	20,3	19,8	
VII	30—55	5,61	9,9	
	45—70	19,3	25,8	
IV	30—55	7,41	27,1	Geringer Anstieg ca. 5 pCt.

Die Versuche mit Pit. inf. ergaben übereinstimmend (untersucht wurden ein Normalfall, zwei Fälle von Akromegalie, ein Fall von In-

1) Vgl. die Untersuchungen von Falta, Newburgh und Nobel (31).



fantilismus und leichtem Hyperthyreoidismus) ein gleichmässiges Ansteigen von CO_2 und O_2, wobei der RQ keine Veränderung erfährt. Die Steigerung des Grundumsatzes hat wohl ihren Grund in der Tonussteigerung gewisser sowohl sympathisch als auch autonom versorgter Erfolgsorgane. (Ich verweise diesbezüglich auf das Buch von Falta: Erkrankungen der Blutdrüsen). Besonders dürfte die Blutdrucksteigerung in Frage kommen. Durch diese Versuche scheint uns mit grosser Wahrscheinlichkeit bewiesen, dass eine spezifische Beeinflussung des KH-Stoffwechsels, resp. eine spezifische Mobilisierung von KH durch das Pit. inf. nicht statt hat. Wir können in dieser Beziehung der Annahme Cushings (l. c.) nicht beipflichten. Dies stimmt mit früheren Untersuchungen von Falta, Newburgh und Nobel (l. c.) überein; diese Autoren studierten diese Frage unter anderer Versuchsanordnung und fanden keinen Einfluss auf die Glykosurie des Diabetikers. (S. Kapitel Glykosurie.)

Versuche mit Pituitrinum glandulare.

Uebersichtstabelle I.

Versuchsperson	Zeit Min.	CO_2 pCt.	O_2 pCt.	RQ. pCt.
I	30—55	— 9,5	— 12,4	+ 3
	30—55	ca. — 5	ca. — 15	+ 11
	30—55	ca. — 11,4	„ — 11,5	0
	9—34	„ — 5,5	„ — 12	+ 7
	45—70	— 15,5	— 15,3	+ 7
	80—105	— 6	— 11	+ 11,5
	120—145	— 5,5	— 4	0
	9—34	— 5	— 12,5	+ 8
VI	30—55	— 5,2	— 11	ca. + 7
VIII	30—55	— 9,9	— 24,7	+ 20
	30—55	— 11,5	— 20,6	+ 12
III	20—45	0	— 5,3	+ 7
	45—70	— 6,4	— 6,8	0
IX	20—50	ca. — 5,5	— 19,5	ca. + 17,5
	27—57	„ — 5,4	— 8,1	„ + 3

Versuche mit Pit. gland. wurden angestellt: 1. 8 Versuche an einem normalen Individuum; 2. an einem Fall von Infantilismus mit leichtem Hyperthyreoidismus; 3. an einem Fall von Akromegalie; 4. an einem Fall von Eunuchoidismus; 5. an einem Fall von hypophysärem Zwergwuchs. Die Versuche ergaben übereinstimmend die unerwartete Tatsache, dass der Grundumsatz nach Injektion dieses Mittels für längere Zeit **herabgesetzt** wird. (Siehe Uebersichtstabelle I.) Diese Wirkung kann sogar nach 145 Minuten noch merklich sein, pflegt aber um diese Zeit abzuklingen, ihr Maximum erreicht sie wahrscheinlich nach etwa 1 Stunde; sie kann für die CO_2-Produktion bis zu 15 pCt., für den O_2-Verbrauch bis nahezu 25 pCt. ausmachen, dabei sinkt in der ersten Periode der O_2-Verbrauch stärker ab als die CO_2-Produktion, wodurch ein Ansteigen des RQ. zustande kommt, das in den meisten Versuchen eine Stunde andauert. Später ist O_2 und CO_2 ungefähr gleichmässig abgesunken, so dass der RQ. wieder normal wird. Wir möchten Wert



darauf legen, dass nicht nachträglich ein Absinken des RQ. unter die Norm stattfindet. Sehr schön lassen sich die zeitlichen Verhältnisse aus der folgenden Tabelle II, welche die an einem Patienten (Fall I) ausgeführten sämtlichen Versuche umfasst, ersehen:

Uebersichtstabelle II.

Versuchsperson	Zeit Min.	CO_2 pCt.	O_2 pCt.	RQ. pCt.
I	9—34	ca. —5,5; —5,5	— 12; — 12,5	ca. 7,5*)
	30—55	9,5	— 12,4	„ + 11
	45—70	ca. 15,5	ca. — 15	„ + 7
	80—105	„ 6	„ — 11	„ + 11,5
	120—145	„ 5	„ — 4	0

*) Mittel aus zwei Werten.

Wir wollen nun zuerst ganz davon absehen, welche Substanz in dem „Pit. gland.“ eine solche Wirkung hervorbringt und ob sie zu der inneren Sekretion der glandulären Hypophyse in irgend einer Beziehung steht, sondern die Tatsache der Herabsetzung des Grundumsatzes betrachten, die an sich — mag sie nun durch welche Substanz immer hervorgerufen sein — interessant ist und unseres Wissens völlig neu, insofern, als eine Substanz in ganz kleiner Menge eine solche bedeutende Wirkung erzielen kann. Herabsetzung des Grundumsatzes ist bisher nur beobachtet worden durch Einverleibung grosser Mengen von Alkali, Säuren und Salzen in bestimmter Konzentration [ältere Versuche von Chvostek (32), neuere von Leimdörfer (33)]. Dass Säure oder Alkali in unseren Versuchen nicht in Frage kommen, können wir hier gleich ausschliessen; der Säuregrad der verwendeten Extrakte ist ein sehr geringer. Auch der Salzgehalt ist gering. Die enorme Wirkung weist jedenfalls auf eine physiologisch sehr wirksame Substanz hin.

Auf den Mechanismus des Zustandekommens dieser Wirkung weisen die Versuche von Falta (l. c.) und Ivković hin. Diese fanden, dass bei intravenöser Injektion dieses Extraktes beim Hunde und Kaninchen beträchtliche Blutdrucksenkung zu beobachten war (siehe Kapitel Blutdruck), in unseren Versuchen am Menschen liess sich diese Blutdrucksenkung nicht nachweisen, das scheint uns aber nicht viel zu bedeuten, da eine Gefässerweiterung durch Regulation in der Blutverteilung ausgeglichen werden kann. Die Einwirkung dieses Mittels auf den Gefässapparat lässt sich auch sehr schön in plethysmographischen Versuchen zeigen. [Siehe früher die Versuche von E. Neubauer (l. c.)].

Nun die Steigerung des RQ. Es ist nicht wahrscheinlich, dass die Elimination der CO_2 irgendwie vorübergehend Schaden leide. Wenn derartige Veränderungen im Gasaustausch die Ursache des vorübergehenden Ansteigens des RQ. wären, so müsste man erwarten, dass nachher der RQ. unter den normalen Wert herabsinkt. Dies ist aber ebensowenig der Fall wie in den früher beschriebenen Versuchen von



Adrenalin. Ueberdies werden wir in einer anderen Mitteilung zeigen können, dass auch beim schweren Diabetiker die Erniedrigung des Gaswechsels durch dieses Mittel ebenso stark eintritt, ohne dass der RQ. in irgend einer Weise beeinflusst wird.

Es bleibt also nur übrig, die Ursache für das Ansteigen des RQ. in einer Aenderung des intermediären Stoffwechsels zu suchen. Ein Ansteigen des RQ. kann bedingt sein: Erstens durch eine Mehrverbrennung von Substanzen mit hohem RQ., hier käme wohl kaum etwas anderes als Zucker in Betracht; zweitens durch eine Glykogenbildung aus Eiweiss; drittens durch eine Fettbildung aus Zucker.

Wir sind vorderhand nicht in der Lage, für eine dieser Annahmen befriedigende Gründe beizubringen, nur eines können wir sagen: wenn eine Mehrverbrennung von Zucker die Ursache ist, so kann dies nicht durch eine gesteigerte Mobilisierung von im Körper vorhandenen Glykogendepots bedingt sein, da wir, wie früher ausgeführt, das Blutzuckerniveau nicht ansteigen, sondern vielmehr abfallen sehen. Es muss daher angenommen werden, dass nach Pit. gland.-Injektion entweder eine Verminderung der Abgabe von Zucker aus der Leber oder ein Mehrverbrauch von Zucker in der Peripherie stattfindet. Für die Annahme einer Fettbildung aus Zucker scheint im ersten Momente die Verminderung des O_2-Verbrauches hinzudeuten, es sinkt aber auch die CO_2-Produktion. Ueberhaupt ist die Verminderung des gesamten Gaswechsels selbständig und hat mit dem Ansteigen des RQ. nichts zu tun, da wir ersteren auch beim Diabetiker deutlich ausgesprochen finden, während letztere bei diesem vollkommen fehlt[1]).

Gerade das Ausbleiben der Steigerung des RQ. beim Diabetiker scheint uns darauf hinzuweisen, dass dieses Phänomen mit dem KH.-Stoffwechsel wirklich zu tun hat.

Wir wenden uns nun der Frage zu, ob die beobachteten Wirkungen wirklich dem Extrakte der glandulären Hypophyse zukommen. Wir glauben diese Frage bejahen zu können, die einzige Beimengung zu dem verwendeten Extrakte ist das Chloreton. Das Extrakt ist eine meist gesättigte Lösung von Chloreton, wir injizierten 2 bis 3, höchstens 5 ccm. Wir haben daher auch Versuche mit Chloreton gemacht, diese aber ergaben keinen Einfluss auf den Grundumsatz. (Siehe Versuche Fall II. Normalperson).

Versuche mit Chloreton.

Versuchsperson	Injektion	Zeit Min.	CO_2 pCt.	O_2 pCt.	RQ. pCt.
II	$1^1/_2$ g Chloreton	60—85	keine Aenderung		
	do.	90—105	keine Aenderung		
II	do.	90—105	keine Aenderung		
	do.	110—135	keine Aenderung		

1) In einer gemeinsam mit Prof. Falta ausgeführten, demnächst zur Publikation gelangenden Untersuchungsreihe soll auf die Verhältnisse beim Diabetes noch genauer eingegangen werden.



Das Extrakt gibt ferner eine Spur, unter Umständen eine deutliche Biuretreaktion, man müsste auch daher an Peptone und Albumosen denken, die ja auch blutdrucksenkend wirken. Wir haben das Extrakt durch Alkohol gefällt. Das Filtrat der Alkoholfällung wurde im Vakuum bei 40° nicht übersteigender Temperatur zur Trockene eingeengt, der Rückstand im Wasser gelöst, Fraktion I erwies sich, wie aus folgendem Versuch hervorgeht, positiv. (Siehe Versuch Fr.)

Uebersichtstabelle der Versuche mit Fraktion I.

Versuchs-person	Zeit Min.	CO_2 pCt.	O_2 pCt.	RQ. pCt.
IV	20—50	— 14	ca. — 13	keine Aenderung

Fraktion II, Niederschlag der Alkoholfällung, wurde in Wasser gelöst, diese Fraktion erwies sich als wirkungslos. (Siehe Versuch Fr.)

Uebersichtstabelle der Versuche mit Fraktion II.

Versuchs-person	Zeit Min.	CO_2 pCt.	O_2 pCt.	RQ. pCt.
IX	20—50	keine Aenderung	keine Aenderung	keine Aenderung

Die Substanz ist also durch Alkohol nicht fällbar, sie ist hitzebeständig, gibt keine Millonsche Reaktion, beim Eindampfen bleibt nur sehr wenig eines klaren Syrups übrig. Wir müssen also kleinen Mengen dieser Substanz eine grosse physiologische Dignität zuschreiben. Cholin ist es nicht, denn erstens konnte die depressorische Wirkung des Extraktes auf den Blutdruck im Tierexperiment nicht ausgeschaltet werden (siehe Kapitel Blutdruck), und zweitens ergaben Versuche mit intravenöser Injektion sehr grosser Mengen von Borcholin keine Beeinflussung des respiratorischen Stoffwechsels. (Siehe Versuchsperson VI.)

Mit Sicherheit können wir vorderhand nicht sagen, dass diese Substanz mit der inneren Sekretion der glandulären Hypophyse etwas zu tun hat, dieser Beweis wäre erst erbracht, wenn wir in den abführenden Venen oder Lymphbahnen die Substanz nachweisen könnten.

VI. Beziehungen der Blutdrüsenextrakte zur Wärmeregulation.

Bekanntlich beobachtet man häufig nach Injektion grösserer Dosen von Adrenalin bei Tieren Temperatursteigerungen. Eppinger (l. c.), Falta und Rudinger haben nach der Injektion sowohl bei normalen, wie auch bei schilddrüsen- und pankreaslosen Hunden Temperaturerhöhungen auftreten gesehen, und ähnliches beobachtet man auch beim Zuckerstich. Bei jenen kleinen Dosen, die man gewöhnlich beim Menschen verwendet, pflegt die

Temperaturerhöhung auszubleiben, doch beschreiben Falta (l. c.), Newburgh und Nobel bei älteren Individuen mit rigiden Gefässen Schüttelfröste, die eine halbe resp. zwei Stunden nach der Injektion auftraten. (Ein Fall von Spondylitis tuberculosa und ein Fall von myeloischer Leukämie). Sie weisen darauf hin, dass auch sonst dem Schüttelfrost eine Periode des Fröstelns mit stark contrahierten Gefässen bei blasser Haut vorausgeht, wodurch eine Wärmestauung eintritt, die sich später in profusen Schweissen ausgleicht, es ähnelt das Bild des Schüttelfrostes also dem einer intensiven Reizung sympathischer Nerven.

Andererseits ist bekannt, dass bei Tieren nach Nebennieren-Exstirpation die Temperatur abzusinken pflegt, ein gleiches beobachtet man auch bei Tieren, denen das Halsmark an der Grenze des Brustmarkes durchschnitten wurde; in beiden Versuchsanordnungen sinkt auch bekanntlich der Blutzuckergehalt bis auf Spuren ab. Wenn es sich auch bei allen diesen Experimenten um complicierte Eingriffe handelt, so deuten sie doch darauf hin, dass plötzlich starke Zustandsänderungen in der Funktion des chromaffinen Gewebes die Wärmeregulation durchbrechen und legen den Gedanken nahe, dass die Funktion des chromaffinen Gewebes einen Anteil an der Wärmeregulation nimmt. Von sonstigen Beobachtungen aus der experimentellen Physiologie der inneren Sekretion sei noch erwähnt, dass bei pankreaslosen Hunden gegen das Ende des Lebens immer eine sehr starke Herabsetzung der Temperatur eintritt. Auch hier könnte man vermuten, dass die Ursache derselben in einem allmählichen Versiegen der Adrenalinproduktion gelegen ist.

Nun einige Worte über die Hypophyse. Schon von Frankl-Hochwart (34) weist darauf hin, dass bei der hypophysären Dystrophie die Temperatur sehr tief, manchmal sogar abnorm tief eingestellt ist. Dasselbe gilt von den hypophyseopriven Hunden [Cushing (l. c.), Aschner (35)]. Cushing berichtet nun über die interessante Beobachtung, dass bei solchen Tieren Injektion eines Extraktes aus der glandulären Hypophyse zu Temperatursteigerungen führt, während bei normalen Tieren die Injektion des Extraktes in dieser Beziehung wirkungslos ist. Auch bei Fällen von hypophysärer Dystrophie und bei solchen, bei denen Cushing eine Insuffizienz der Hypophyse vermutete, fand dieser Autor nach Injektion dieses Extraktes Temperatursteigerungen auftreten und er glaubt daher, dass dieser Reaktion diagnostischer Wert zukommt. Wir haben mit dem von uns verwendeten Pit. gland. eine Reihe von Versuchen nach dieser Richtung hin angestellt, über die wir hier in Kürze referieren wollen.

An den Injektionsstellen traten niemals Schwellungen auf. Wenn die Thermoreaktion positiv ausfiel, bestanden während der Temperatursteigerungen leichte Kopfschmerzen und deutliche Transpiration. Das Gesicht war gerötet, sonst keine subjektiven Symptome, Herabsetzung des Appetits, es bestand ein leichter Grad von Tachykardie. Im Harn fand sich weder Eiweiss noch Zucker.



Lfd. No.	Diagnose	Pituitrin glandulare ccm	Thermo-reaktion	Zucker
1	Adipositas dolorosa	3	0	0
		8 (5 + 8)	0	0
2	Gastroenteritis*)	5	0	0
		8 (2 × 4)	0	0
3	Tabes dorsalis	5	0	0
		2 × 5	0	0
		2 × 5 + 100 g Dextrose	0	Keine Glykosurie
4	Diab. mell.	2 × 4	0	Steigerung der Glykosurie
		2 × 5	0	do.
5	Infantilismus*), Hyperthyreose	3	0	0
6	Sepsis chron. mit regelmässigen Temperatursteigerungen bis zu 39° C	3	0	0
7	Nephritis chron.	3	0	0
8	Lungenabscess mit abendlichen Temperatursteigerungen bis gegen 39° C	3	0	0
9	Myodegeneratio cordis	8 × 4	0	0
10	Chlorose	5	0	0
11	Chronische Akromegalie (A)	3	0	0
		5	0	0
		2 × 3	0	0
		2 × 5	0	0
12	Tetanie	2 × 2,5	0	0
		5	0	0
13	Diab. mell. grav. (B.)	3	0	0
		3	0	0
14	Adipositas	5	0	0
		2 × 4	0	0
15	Akromegalie (Neigung zu Glykosurie)	2	0	0
		2	0	0
16	(P.) Thyreoaplasie	5	0	0
		2 × 5	0	0
17	Diab. mell. (K.)	3	0	Keine deutl. Beeinflussung der Glykosurie
		2 × 3	0	
		5	0	
		2 × 4	0	
18	Diab. mell. grav. (Brh.)	3	0	Keine Beeinflussung der Glykosurie
19	Eunuchoid	3	0	0
		5	0	0
		5	0	0
20	Chronischer Gelenkrheumatismus	2	0	0
		2	0	0
		2	0	0
		3	0	0
		3	0	0
		3	0	0
		3	0	0
		3	0	0
		5 Alkoholfällg.	0	0
21	F. R., 58 Jahre alt, starker Potator, Diab. mell. Zucker erst vor kurzem entdeckt, Arteriosklerose. Bei 250 g Fleisch, 3 Eiern, 50 g Käse und 75 g Semmel werden ausgeschieden: 8,2, 8,8, 7,35 g Dextr. — 10. 9. 1912	2 × 4 Pituitr. gland.	0	16,2, 14,0, **) 20,0, 12,9, 7,37g Dextrose

*) Nachmittags leichte Parästhesien in Armen und Beinen und Appetitlosigkeit.
**) Zuckerausscheidung in den folgenden Tagen.



Lfd. No.	Diagnose	Pituitrin glandulare ccm	Thermo-reaktion	Zucker
	16. 9. 1912	2×5	0	28,2, 11,8, 7,4 g Dextrose
	(Patient wird jetzt rasch zuckerfrei und hat später eine Toleranz von 250 g Fleisch, 3 Eiern, 50 g Käse und ca. 200 g Kohlehydraten. Nach der zweiten Injektion trat an der Injektionsstelle eine ziemlich diffuse, schmerzhafte Schwellung auf. Keine Temperatursteigerung.)			
22	Akromegalie	3	0	0

W. F., Hypophysäre Dystrophie.

Datum	Injektion	Thermoreaktion	Bemerkungen
27. 9. 1912	4 ccm Pit. gland.	Negativ	
6. 11. 1912	10,30 ccm Pit. gland.	4 Uhr nachm. 37,5° 6 „ „ 38,5° 8 „ „ 38,1°	Am nächsten Tag Temperatur normal, von da an schwankend zwischen 35,8 und 36,5°.
Temp. an den Vortagen zwischen 35,9 und 36,5			
13. 11. 1912	10 Uhr 5 ccm Pit. gland.	12 „ mittags 37° 2 Uhr nachm. 37,3° 4 „ „ 37,2° 6 „ „ 37,7° 8 „ „ 38°	Allmählich zur Norm abfallend.
14. 11. 1912	—	2 „ nachts 37,4° 6 „ früh 36,5°	Von da ab Temperatur zu. 36—36,5°.
21. 11. 1912	5 ccm Fraktion II	—	Temperatur bleibt vollständig normal.
23. 11. 1912	5 ccm Fraktion I	11,50 vorm. 2 Uhr nachm. 36,5° 4 „ „ 37,5° 6 „ „ 37,7°	Leider wurde hier nicht weiter gemessen, am nächsten Tag noch Temperatur bis 37°.
20. 1. 1913	3 ccm Pit. gland. La Roche	Keine Reaktion	
22. 1. 1913	6 ccm do. do.	Keine Reaktion	
12. 2. 1913	10 ccm do. do.	Keine Reaktion	

Ergebnis.

Bei 22 Fällen mit den verschiedensten Erkrankungen traten nach Injektion von 3 bis 10 ccm Pit. gland. niemals Temperatursteigerungen auf. Darunter befanden sich auch 2 Fälle von Akromegalie. Von Nebenerscheinungen beobachteten wir nur in einem Falle mit Gastroenteritis mehrere Stunden nach der Injektion leichte Parästhesien in Armen und Beinen, leichte Appetitlosigkeit, und bei einem Fall mit Diabetes mell. (Fall 21) eine diffuse schmerzhafte Schwellung an der Injektionsstelle.

Hingegen sahen wir in einem Falle mit Dystrophia adiposogenitalis und Zwergwuchs bei etwas grösseren Dosen regelmässig bedeutende Hyperthermie auftreten, die ev. $2^1/_2$ Temperaturgrade betrug und oft erst nach 8 Stunden den Höhepunkt erreichte. Während der Temperatursteigerungen bestanden leichte Kopfschmerzen und vermehrte Transpiration. Ferner fand sich fast bei jedem Versuche der Appetit vermindert und leichte Tachykardie. Auch in diesen Versuchen zeigte sich, dass die

Fraktion I wirkte, während Fraktion II wirkungslos war. Das Extrakt aus dem glandulären Teil der Hypophyse von Hoffmann-La Roche zeigte sich auch in diesen Versuchen wirkungslos. Hier sei gleich erwähnt, dass nach allen unseren Untersuchungen das Pit. inf. in dieser Beziehung ganz wirkungslos ist. Wir registrieren diese Beoabachtungen, auf eine Erklärung der complicierten Verhältnisse möchten wir uns vorderhand nicht einlassen.

VII. Bemerkungen zum Grundumsatz bei Blutdrüsenerkrankungen.

Unter den Individuen, deren Grundumsatz untersucht wurde, befanden sich einzelne mit Erkrankungen verschiedener Blutdrüsen, die wir hier nur kurz besprechen möchten:

I. Zwei Fälle von Hyperthyreose: in beiden Fällen ist der Grundumsatz erhöht, wie dies ja auch zu erwarten war. In einem Fall handelte es sich um einen Infantilismus mit Hyperthyreoidismus[1]), in dem anderen um einen typischen Morbus Basedowii; bei letzterem sind die grossen Schwankungen im Grundumsatz interessant, die auch sonst mit Schwankungen im Allgemeinbefinden und in der Intensität anderer Symptome des Basedows einhergingen. (Falta hat in seinem Buch auf diesen Fall hingewiesen.)

II. Ferner ein Fall von Myxödem: hier ist der Grundumsatz herabgesetzt und steigt nach Thyreoidindarreichung an.

III. Ein Fall von Eunuchoidismus: hier findet sich der Grundumsatz normal, Untersuchungen des Grundumsatzes bei dieser Erkrankung liegen unseres Wissens bisher noch nicht vor.

IV. Ein Fall von hypophysärer Dystrophie mit Zwergwuchs: hier ist der Grundumsatz normal. Bei einem andern Fall von hypophysärer Dystrophie, den ich untersuchte, scheint eine Herabsetzung des Grundumsatzes da gewesen zu sein (36).

V. Zwei Fälle von Akromegalie: die bisherigen Untersuchungen haben in den weitaus meisten Fällen eine Erhöhung des Grundumsatzes resp. des O_2-Verbrauches bei dieser Erkrankung ergeben, es wäre aber zu berücksichtigen, dass die meisten Fälle mit Basedow oder Diabetes mellitus compliciert waren. Die von uns untersuchten Fälle zeigten keine oder höchstens eine ganz minimale Erhöhung des Grundumsatzes.

VIII. Schlussbemerkungen.

Es wurde bisher eine grosse Arbeit auf das Studium der Blutdrüsenextrakte verwendet, das Resultat ist in vieler Beziehung sicher von Wichtigkeit, es dürfte aber auch wohl heute noch grosse Vorsicht geboten sein, wenn man aus diesen Untersuchungen Aufschlüsse über die Pathologie der Blutdrüsenerkrankungen gewinnen will. Ich möchte mich zum Schluss nur auf den Hinweis beschränken, dass die von mir mit-

1) Es handelt sich hier um eine Forme fruste, das Resultat stimmt mit den bisherigen Beobachtungen, dass auch bei Forme fruste der Grundumsatz erhöht zu sein pflegt, überein.



geteilten Untersuchungen, besonders soweit sie sich auf die Beeinflussung des Gaswechsels beziehen, sehr gut in den Rahmen der Vorstellungen passen, die Falta (37) über die Einteilung der Hormone entwickelt hat. Falta unterscheidet zwischen acceleratorischen, resp. katabolischen oder dissimilatorischen und zwischen retardativen resp. anabolischen oder assimilatorisehen Hormonen. Das Schilddrüsensekret wurde dem ersteren zugezählt, ebenso das Adrenalin. Was das letztere anbelangt, so stimmt unsere Beobachtung — dass das Adrenalin den Grundumsatz wesentlich steigert — mit dieser Vorstellung überein; was das erstere betrifft, so ist ja die Steigerung des Grundumsatzes durch dasselbe schon lange bekannt. Auch das Pit. inf. wurde den dissimilatorischen Hormonen zugezählt; auch hierfür hat der Befund, dass dasselbe den Grundumsatz steigert, eine Stütze gebracht.

Zu den assimilatorischen Hormonen wurde das Pankreas, die Epithelkörperchen und der Hypophysen-Vorderlappen gerechnet. Was das letztere betrifft, so scheint auch hier das Resultat der mitgeteilten Untersuchungen, dass dieses Extrakt den Grundumsatz herabsetzt, in den Rahmen dieser Vorstellungen zu passen. Selbst die Steigerung des RQ könnte als assimilatorische Funktion (Fettbildung aus Zucker) aufgefasst werden.

Literatur.

1. La Franca, Diese Zeitschr. Bd. 6.
2. Hári, R., Ueber den Einfluss des Adrenalins auf den Gaswechsel. Bioch. Zeitschr. 1912. Bd. 38. I. S. 202.
3. Róth und Fuchs, Diese Zeitschr. Bd. 10.
4. Wilenko, G. G., Ueber den Einfluss des Adrenalins auf den respiratorischen Quotienten und die Wirkungsweise des Adrenalins. Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 42.
5. Oliver, G. und Schaefer, E. A., On the physiol. action of extracts of pituitary body. Journ. of physiol. 1895. Vol. 18. p. 277.
6. Magnus und Schaefer, The actions of pituitary extract upon the kidney. Journ. of physiol. 1901, 1902. Vol. 27.
7. v. Frankl-Hochwart und Fröhlich, Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins auf das symp. und auton. Nervensystem. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 63. S. 347.
8. Schäfer and Mackenzie, The action of animal extracts on milks ecretion. Proc. Roy. soc. London. 1911. Vol. 24. p. 16.
9. Ott and Scott, The action of infundibulin on the mammary secretion. Proc. soc. exp. Biol. and Med. 1911. Vol. 8. p. 48.
10. Bertelli, Falta und Schweeger, Ueber die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion III. Ueber Chemotaxis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71.
11. Falta, W., Mitteilungen in der Gesellschaft f. innere Medizin u. Kinderheilkunde. Wien, 1910. Bd. 2. S. 24.
12. Falta und Ivkovic, Protokoll der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien. Wiener klin. Wochenschr. 17. Dez. 1909.
13. Hamburger, W. W., Action of extracts of the ant. lobe of the pt. gland. upon the bloodpressure. Amer. Journ. Phys. 1910. Vol. 26. p. 178.
14. Bernstein und Falta, Mitteilungen des Kongresses für innere Medizin. Wiesbaden 1912.



15. Lewis D., Miller, J. Z. and Matthews, S. A., The effects on bloodpressure of intravenous injections of extracts of the various anatomical components of the hypophysis. Arch. of int. med. 1911. Vol. 7. p. 785.
16. Neubauer, E., Ueber die Wirkungen antiglykosurische Mittel und über Leberglykosurie. III. Bioch. Zeitschr. 1913. Bd. 52. 1. und 2. Heft.
17. Eppinger, Falta und Rudinger, Ueber die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. I. u. II. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66 u. 67.
18. Thompson and Johnston, Note on the effect of pituitary feeding. Journ. of Phys. 1905. Vol. 33. p. 159.
19. Schiff, A., Beeinflussung des Stoffwechsels durch Hypophysis-Thyreoideapräparate. Zeitschr. f. klin. Med. 1897. Bd. 32. S. 284. Suppl. Wiener klin. Wochenschr. 1897.
20. Oswald, zitiert nach Biedl, Inn. Sek. II. 1913. S. 151.
21. Malcolm, J., On the influence of pitutiary gland substance on metabolism. Journ. of Phys. 1904. Vol. 30. p. 270.
22. Borchard, L., Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehungen zum Diabetes bei der Akromegalie. Zeitschr. f. klin. Med. 1908. Bd. 66. S. 332.
23. Cushing, H., The pituitary body and its disorders. Philadelphia-London 1912. Concerning the symptomatic differentiation between disorders of the two lobes of the pituitary body. Amer. Journ. of med. soc. 1913. Vol 145. p. 313.
24. Carraro, Studio comparativo negli effetti delle injezioni di estratto d'ipofisi e di ghiandola surrenale. Arch. med. sc. Torino. 1908. Vol. 32.
25. Magnus-Levy, Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 55.
26. Durig, Sitzungsber. der Akademie der Wissensch. Mathematisch-naturwissenschaftl. Klasse. Bd. 86.
27. Zuntz und Mering, Archiv f. die ges. Phys. Bd. 32.
28. Blumenthal, Beiträge zur chemischen Phys. und Path. Bd. 6.
29. Falta, W. und Priestley, J. G., Beiträge zur Regulation von Blutdruck und Kohlenhydratstoffwechsel durch das chromaffine System. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 47.
30. Eppinger und Hess, Die Vagotomie. Noordens Sammlungen klinischer Abhandlungen. Berlin 1910. Heft 9/10.
31. Falta, Newburgh und Nobel, Ueber die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion, Ueberfunktion u. Konstitution. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72.
32. Chvostek, F., Centralbl. f. innere Med. 1893. Bd. 14.
33. Leimdörfer, A., Bioch. Zeitschr. 1913.
34. v. Frankl-Hochwart, Die Diagnostik der Hypophisistumoren ohne Akromegalie. 16. Internat. med. Kongress. Budapest 1909.
35. Aschner, Ueber die Funktion der Hypophyse. Pflügers Archiv. 1912. Bd. 146 und Wiener klin. Wochenschr. 1912.
36. Bernstein, Gaswechseluntersuchungen bei einem Falle von Hypophysengangtumor. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1913. Bd. 1. Heft 1 u. 2.
37. Falta, W., Erkrankungen der Blutdrüsen. Springer, 1913.



VI.

Aus der Kgl. medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Halle a. S.
(Direktor: Prof. Dr. Mohr).

Ueber Lipoidverfettung.

(Eine kritisch experimentelle Studie.)

Von

Dr. **Hermann Jastrowitz,**
Assistenten der Poliklinik.

Einleitung.

Begriff der Verfettung.

Lange Zeit hindurch galt für das Auftreten von Fett in pathologisch veränderten Organen die Virchowsche Lehre von der Fettinfiltration und Fettdegeneration als massgebend. Der Begriff der Fettinfiltration interessiert in chemischer Richtung nicht in der Weise wie der der Fettdegeneration. An letztere Vorstellung knüpfte bekanntlich Virchow den Gedanken von dem Entstehen von Fett aus dem Zelleiweiss unter pathologischen Bedingungen. Diese Lehre wurde weiterhin auf die Physiologie angewandt und die bekannten Pettenkofer-Voitschen Stoffwechseluntersuchungen suchten ihnen eine Stütze zu verleihen. Ebenso suchte man mit Hilfe dieser Theorie physiologische Vorgänge zu erklären. Hierhin gehören die Entstehung von Fett, die bei der Milchbildung, der Käsereifung und der Entwicklung der Fliegenlarven stattfindet.

Infiltrationstheorie.

Diese Anschauung blieb vorherrschend, bis Pflüger (Arch. d. ges. Physiol., 1892, Bd. 51, S. 229) auf die falsche Bilanz der Pettenkofer-Voitschen Experimente hinwies und auch zeigen konnte, dass die Leoschen Versuche (Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1885, Bd. 9, S. 469), die eine erhebliche Fettzunahme bei P vergifteten Fröschen gegenüber normalen feststellen konnten, sehr wohl lediglich durch eine Fettbildung aus Kohlehydraten erklärt würden. Später versuchte dann Cremer (Zeitschr. f. Biol., Bd. 38, Neue Folge, Bd. 20, S. 309, Münchener med. Wochenschr., 1897, Nr. 29) durch Ueberfütterung von Katzen mit fettfreiem Fleisch eine Fettbildung aus Eiweiss im normalen Organismus nachzuweisen. Seine Versuche beruhten im wesentlichen auf der Tatsache, dass bei derart überfütterten Katzen der Quotient C : N im Muskelfleisch höher als in der Norm ist. Jedoch auch hier konnte Pflüger Einwände erheben, denn in den Cremerschen Versuchen war nicht der N-Gehalt des Darminhaltes noch eine event. verschiedene Zusammensetzung des Katzen- und des Fütterungsfleisches berücksichtigt, und endlich lag die theoretische Möglichkeit vor, dass das Versuchstier grosse Mengen Tyrosin gebildet und retiniert hätte, die an sich schon genügen, um die Kohlen-



stoffzunahme des Katzenfleisches zu erklären. (Pflügers Arch. f. ges. Physiol., 1897, Bd. 68, S. 176.) Wenn auch die Pflügersche Annahme der Tyrosinbildung durch keinerlei Beweis gestützt wird, so ist doch zuzugeben, dass ein zwingender Beweis für die Schlussfolgerungen Cremers nicht vorliegt. Wenn so alle Versuche, die normalerweise die Bildung von Proteinstoffen nachweisen sollten — die auf bakterieller Zersetzung beruhenden bei der Käsereifung u. a. seien hier übergangen — fehlgeschlagen waren, so beweist das Nichtvorhandensein oder besser die Unmöglichkeit des Nachweises einer Fettbildung aus Eiweiss im normalen Zustande noch nichts für das pathologische Geschehen. Es ist hier nicht der Ort im einzelnen auf alle Publicationen über die Frage der Verfettung einzugehen. Hingewiesen muss jedoch auf die Arbeiten von Rosenfeld und seine Theorie der Fettinfiltration werden. Zusammenfassend hat Rosenfeld seinen Standpunkt in den Ergebnissen der Physiologie dargelegt (cfr. Ascher und Spiro, Ergebnisse der Physiologie, Bd. 1, S. 56 und Bd. 2, S. 50). Hier sind auch die zahlreichen Einzelpublicationen Rosenfelds ebenso wie die einschlägige Literatur wiedergegeben. Rosenfeld leugnet jeden chemischen Unterschied zwischen Depot- und Degenerationsfett, der in früherer Zeit aufgestellt wurde. Einen chemischen Unterschied zwischen Degeneration und Infiltration glaubte zuerst Perls (Centralbl. f. d. med. Wissensch., Bd. 11, S. 801) constatieren zu können. In einem Falle acuter gelber Leberatrophie konnte er im Gegensatze zur fettinfiltrierten Leber eine Fettzunahme auf Kosten fester Bestandteile bei der Degeneration feststellen (Absinken der fettfreien Trockensubstanz). Dies ist insofern kein Beweis für eine erhebliche Differenz, als das Absinken des fettfreien Rückstandes lediglich bedingt sein kann durch vermehrte Wasseraufnahme des Organs ohne abnormen Zerfall des Protoplasmaeiweisses. Mit der Ablehnung der Voit-Pettenkoferschen Lehre fand daher die Rosenfeldsche Anschauung von der Fettinfiltration einen geebneten Boden. Die erste zusammenfassende Mitteilung über die Einwanderung von Transportfett in parenchymatös veränderte Organe hat Rosenfeld bereits 1892 gegeben (cf. Verhandl. d. Congr. f. inn. Med., 1892, S. 427). In der Discussion wies Leube bereits auf die Schwierigkeit hin, die sich aus der Rosenfeldschen Theorie für die Entstehung der Frage des arteigenen Fettesaus dem Nahrungsfett ergibt, einen Einwurf, den Rosenfeld durch die Hypothese der individuellen Resorptionsfähigkeit der in der Nahrung enthaltenen artspecifischen Fettarten zu entkräften suchte. Die wesentlichste Stütze seiner Theorie erblickte Rosenfeld darin, dass bei Verfütterung artfremden Fettes dieses sich in dem Parenchym der im pathologischen Sinne degenerierten Organe ausnahmslos nachweisen liess (Ergebn. d. d. Physiol., 1903, Bd. 2, S. 67). Sicher gestellt erscheint jedoch nur, dass eine Ablagerung artfremden Fettes sich nur durch einseitige Ueberfütterung mit einer bestimmten Fettart erzielen lässt. Die ganzen Rosenfeldschen Untersuchungen beweisen im Grunde weiter nichts, als dass bei allen denjenigen Zuständen, die wir als fettige Degeneration im pathologisch-anatomischen Sinne aufzufassen pflegen, ein Transport von Fett aus den Fettdepots des Körpers in die geschädigten Organe hinein stattfindet.



Diese Rosenfeldsche Anschauung blieb im allgemeinen adoptiert bis zum Jahre 1903. Hier war es Kraus (Verhandl. d. deutschen pathol. Ges. Kassel, 1903, S. 37), der auf verschiedene Facta hinwies, welche darauf hindeuten, dass das Fett nicht unverändert als totes Transportmaterial aufgenommen und je nach den Umständen verbrannt oder in den Organen abgelagert wird, sondern eine wesentliche Umwandlung bei den vitalen Prozessen erfahren kann (erhöhte Resorption der Oelsäure, Oxydation ungesättigter Säuren, Abbau des Lecithins bei Hemiplegien sowie in Neoplasmen, Befund von Protagon im Sputum ebenso wie im sonst P-freien Fett). Demgegenüber hat Rosenfeld durch Mitteilung seiner Versuche an fettärmsten Hunden (ebenda, S. 73), die keinerlei Verfettung nach Vergiftung mit P zeigten, seiner Lehre eine neue Stütze zu geben gesucht.

Begriff des Organfettes.

Bei der Kritik der ganzen Frage kommt zunächst das Moment in Betracht, dass es sich bei dem Fett der Organe gar nicht handelt um ein einheitliches Fett, sondern um zwei verschiedene Formen des Auftretens der Lipoidsubstanzen. Einmal kommt hier das Depotfett in Betracht, weiterhin dasjenige, welches an das Protoplasma selbst gebunden ist. Letzteres kann entweder ein rein physikalischer Vorgang sein, was sich dadurch zu erkennen gibt, dass die Fettsubstanzen zwar nicht mikroskopisch sichtbar, wohl aber chemisch leicht extrahierbar sind, oder aber es kann sich um eine festere physikalisch-chemische Bindung handeln, bei der ohne Auflösung des Organes die Lipoidsubstanzen nicht dargestellt werden können (gebundenes Fett im Sinne Taylors). Der Umstand, dass in den Organen zweierlei Formen Lipoidsubstanzen, vermutlich ganz verschiedener Function, vorhanden sind, legt es nahe, die Frage aufzuwerfen, ob der Weg, den Rosenfeld eingeschlagen hat, überhaupt geeignet ist, die Frage der Organverfettung zu klären. Es fragt sich vielmehr, ob nicht die Fettinfiltration lediglich eine mehr nebensächliche Begleiterscheinung des Zellzerfalls darstellt, die Hauptsache des ganzen Vorgangs aber in etwas anderem gelegen ist.

Wenn man auch den alten Virchowschen Begriff der fettigen Degeneration von der direkten autochthonen Entstehung des Fettes aus Eiweiss fallen lässt, so kann man in einem anderen Sinne vielleicht von einer fettigen Degeneration sprechen, sobald man die Aenderungen ins Auge fasst, welche die gesamten Lipoidsubstanzen in ihrer Zusammensetzung erleiden. Weiterhin fragt es sich, ob das Fett in den Zellen bei der Infiltration liegen bleibt, weil die Zelle functionell geschädigt ist und das Nahrungsfett nicht verarbeiten kann, wie dies nach dem Vorgange von Rosenfeld jetzt wohl allgemein angenommen wird, oder ob die Lipoide unter gewissen Umständen Schutzstoffe gegen die das Organ treffende Schädigung darstellen, ein Gedanke, der namentlich für bakterielle Infektion nahe zu liegen scheint.

Wichtigkeit der Lipoide.

Bevor auf diese Fragen eingegangen wird, sei auf alle diejenigen Tatsachen hingewiesen, welche die wichtige Rolle der Lipoidsubstanzen im Organismus illustrieren. Hierbei gelangt man schliesslich zu dem Resultate, dass es gar nicht auf den Gehalt an Rohfett, und als solches kann man nur den Rosenfeldschen Extract auffassen, sondern auf die



Zusammensetzung des einzelnen Fettes ankommt. Die Bedeutung der qualitativen Zusammensetzung der Lipoidsubstanzen erhellt schon daraus, dass jedes einzelne Organ sehr verschiedenartige Körper enthält. So weiss man z. B., dass im Herzen organspezifische Monoaminodiphosphatide (Erlandsen, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1907, Bd. 51, S. 71) in der Galle dagegen ein Diaminodiphosphatid (Hammersten, Zeitschr. für physiol. Chemie, 1902, Bd. 36, S. 28) vorhanden ist. Hierzu kommt, dass höchstwahrscheinlich die Phosphatide zum Teil mit anderen Körpern Verbindungen eingehen können. Es sei hier an die Lecithin-Kohlehydratverbindungen, die von Manasse (Zeitschr. f. d. physiol. Chemie, 1895, Bd. 20, S. 478), Bing (Skand. Arch. f. Physiol., 1901, Bd. 11, S. 166) und P. Meyer (Bioch. Zeitschr., 1907, Bd. 4, S. 545) beschrieben sind, sowie an Kuppelung von Aminosäuren mit Fettsäuren und Cholesterin (Abderhalden und Funk, Zeitschr. f. d. physiol. Chemie, Bd. 65, S. 61, sowie derselbe und Kautzsch, ibid., S. 69), erinnert.

Physiologisch wohl noch wichtiger erscheinen die Additionsprodukte des Lecithins mit Eiweisskörpern, deren ersten Repräsentanten Hoppe-Seyler zuerst im Vitellin nachgewiesen hatte (Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen, 1867, S. 216, cit. nach Bang, Chemie usw., S. 63) und die dann Liebermann (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., 1893, Bd. 54, S. 573) eingehender zu charakterisieren suchte. Ihre physiologische Wichtigkeit wird dadurch nicht beeinträchtigt, dass wir eine sichere Kenntnis der physikalisch-chemischen Beschaffenheit dieser Substanzen nicht haben. Ganz besonders erhellt das daraus, dass bekanntlich nach Kyes (Berliner klin. Wochenschr., 1903, S. 956 u. S. 982, und Bioch. Zeitschr., 1907, Bd. 4, S. 99) Toxine, wie Cobragift durch Lecithin activiert werden. Die hier skizzierten Verhältnisse lassen die ganze Frage von vornherein äusserst compliciert erscheinen, besonders wenn man erwägt, dass man die normalerweise vorkommenden Lipoidsubstanzen ihrer Constitution nach nur ungenügend kennt. Ferner ist mit den heutigen uns zur Verfügung stehenden grobchemischen Untersuchungsmethoden von zum Teil zweifelhaften Werte, eine Lösung kaum möglich. Die letzteren müssten höheren Anforderungen genügen, um einen so detaillierten Einblick in die Zusammensetzung der Lipoidsubstanzen, wie er für diese Zwecke erforderlich ist, zu erhalten. Es kann für den Organismus nämlich nicht gleichgültig sein, ob die Cholesterine frei oder als Ester und ob die Fettsäuren als solche, als Glyceride oder Seifen vorhanden sind. Das Gleiche gilt von der Menge der gesättigten und ungesättigten Fettsäuren und der verschiedenen Phosphatide, sowie dem Verhältnis, in dem alle diese Substanzen in den einzelnen Organen zu einander stehen. So wissen wir z. B., dass die freie Oelsäure ebenso wie andere ungesättigte Fettsäuren hämolytisch stark wirksam sind (Faust und Tallqvist, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., 1907, Bd. 57, S. 375), während das reine Triglycerid der Oelsäure keine nennenswerte hämolytische Wirkung besitzt (Noguchi, Journ. of exp. Med., 1906, Vol. 8, p. 87, cit. nach Bang, Chemie usw., S. 106).

Aus diesen Ausführungen geht hervor, dass Abweichungen und Verschiebungen in der Zusammensetzung der Organlipoide sich bei der

ausserordentlichen Verschiedenartigkeit der Verhältnisse, wenn überhaupt, weit besser werden ergründen lassen, wenn man die Versuche an Tieren in normalem Ernährungszustand anstellt, als dass man wie Rosenfeld durch Fettüberfütterung den Versuch von vornherein kompliziert. Rosenfeld selbst hat ausdrücklich betont, dass (Verhandl. d. Kongresses deutscher Naturforsch. u. Aerzte, Cassel 1903, Bd. 2, S. 9) das Vorkommen grösserer und kleinerer Fettmengeu wesentlich von dem Allgemeinzustande des Tieres abhängt; es liessen nämlich fettärmste Hunde, die mit Substanzen, welche sonst zu Fettlebern führen, vergiftet wurden, eine solche vermissen, auch eine Abnahme des Fettgehaltes der Depots kam bei ihnen nicht mehr zustande. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die arteficielle Fettüberladung uns nichts lehrt über die Veränderungen der Lipoidsubstanzen in den Organen; im Gegenteil, sie ist geeignet, eine etwaige chemische Abartung der Lipoidsubstanzen infolge des Transportes grosser Mengen Nahrungsfettes zu verschleiern. Wenn man daher die bisherigen Untersuchungen über den Fettgehalt anatomisch veränderter Organe kritisch bewertet, so wird man aus dem eben Dargelegten, sowie einem sogleich zu erörternden Grunde, dem absoluten Fettgehalt einen grossen Wert für die Beurteilung der funktionellen Schädigung des Organes nicht ohne weiteres beimessen dürfen. Es muss nämlich erwogen werden, dass die Methoden, mit denen die einzelnen Autoren gearbeitet haben, durchaus verschiedene, zum Teil wie die ursprüngliche Soxhletsche Aetherextraktion unzureichende sind, oder wie die Alkohol-Chloroformmethode von Rosenfeld solche, die chemisch unreine Rohprodukte liefern, so dass man die Zahlen, die die einzelnen Autoren erhalten haben, zwar unter sich, aber nur schwer miteinander vergleichen kann.

Organ- und Depotfett. Degenerationsfett.

Ueber die qualitative Zusammensetzung des Organfettes im einzelnen, sowie über eine abweichende Constitution der Lipoide in funktionell geschädigten Organen gehen die Meinungen auseinander. Die Anschauung von der Identität der Körperfette geht zurück auf Lebedeff (Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1883, Bd. 6, S. 163). Dieser stehen neuere Befunde gegenüber, wie von Kenneway und Leathes (Proc. of Royal Soc. Phys., Febr. 1909), welche nachweisen konnten, dass ein grosser Teil der Lipoide der Leber aus ungesättigten Säuren beständen, die eine andere Zusammensetzung haben als das Depotfett, und von Röhmann und Lummert (Pflüger's Arch., 1898, Bd. 71, S. 176), sowie von Y. Nukada (Biochem. Zeitschr., 1908, Bd. 14, S. 419), die einen erhöhten Gehalt an Oxyfettsäuren in der Leber gefunden haben. Weiterhin wissen wir durch Untersuchungen von Abderhalden und Brahm, dass das Nahrungsfett von dem eigentlichen Organfett essentiell verschieden ist (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 65, S. 330). Das bekannteste und sicher einwandfreie Beispiel für die Nichtidentität der Körperfette ist der Unterschied zwischen Depot- und Milchfett. Auch aus der Pathologie lässt sich eine Reihe Beispiele anführen, welche die unterschiedliche Zusammensetzung normaler und verfetteter Organe illustriert, wenn auch hier die Resultate keineswegs völlig gesichert oder unangreifbar erscheinen. So hat bereits Heffter (Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., 1891, Bd. 28) bei experimenteller



P-Vergiftung eine Abnahme des Lecithins wahrscheinlich gemacht. Eine gewisse Rolle spielte hierbei immer der Gedanke an eine abnorme autochthone Entstehung von Fett, namentlich aus Eiweiss. Auf diese Möglichkeit hatte zuerst Leo (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 9, S. 269) bei phosphorvergifteten Fröschen hingewiesen, während Polimanti (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., 1898, Bd. 70, S. 349) glaubte, hierfür einen zwingenden Beweis erbracht zu haben, eine Anschauung, welche einer eingehenden Kritik weder methodisch (Nerking, ebenda, Bd. 71, S. 427) noch in der Versuchsanordnung (Pflüger, ebenda, Bd. 71, S. 318) standhielt. Ebenso wurde auch der Lindemannsche Versuch, einen qualitativen Unterschied zwischen Infiltrations- und Degenerationsfett auf Grund einer Erhöhung des Gehaltes degenerierter Organe an ungesättigten und flüchtigen Fettsäuren zu construieren (Lindemann, Zeitschr. f. Biol., Bd. 38, S. 405, sowie Zieglers Beitr., 1899, Bd. 25, S. 392) nicht allgemein anerkannt. Auf eine Reihe weiterer hierher gehöriger Tatsachen ist schon bei Erwähnung des Krausschen Referates (Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellsch., 1903, l. c.) hingewiesen. Kurz erwähnt sei noch die Zunahme des freien Fettes im Blute bei Phosphorvergiftung (Mansfeld, Pflügers Arch., Bd. 129, S. 64), die Unmöglichkeit, bei dieser Intoxikation ungesättigte Fettsäuren in das Phosphatidmolekül einzuführen (Ioannovicz und Pick, Wiener klin. Wochenschr., 1910, Nr. 16, S. 573), der erhöhte Oleingehalt nephritisch veränderter Nieren trotz nicht wesentlich alterierten Gesamtlipoidgehaltes derselben, wie dies Taylor (Pflügers Arch., 1900, Bd. 81, S. 131) nachgewiesen hat.

Toxische Wirkung der Lipoide.

Wenn es rein chemisch genommen auch immerhin als einigermassen sicher gelten kann, dass Organ- und Depotfett nicht identisch sind, so liegen für die qualitative Differenz zwischen normalem und Degenerationsfett nur Wahrscheinlichkeitsbeweise vor; vor allem gibt es eine Reihe experimentell-biologischer Tatsachen, die sich nur zurückführen lassen auf eine abnorme Zusammensetzung bzw. das Auftreten giftiger Lipoidstoffe. Dass es eine Reihe toxischer Lipoidsubstanzen gibt, dafür gibt es zahlreiche Beispiele. So wissen wir, dass die Lipoide artfremder roter Blutkörperchen injiziert, giftige Wirkungen mit Blutdrucksenkung und Todeserfolg auslösen können (Gottlieb und Lefmann, Med. Klinik, 1907, Bd. 3, S. 44, sowie letzterer, Hofmeisters Beitr., 1908, Bd. 11, S. 252). Auch das Lecithin selbst kann, abgesehen von seiner schon erwähnten aktivierenden Wirkung auf Cobragift (Preston Kyes, l. c.) hämolytische Wirkungen entfalten (Dungern und Coca, Biochem. Zeitschr., 1908, Bd. 12, S. 409, Münchener med. Wochenschr., 1907, Nr. 47). Hierher gehört weiterhin die Hämolyse durch die ungesättigten Fettsäuren, speziell die Oelsäure (Faust und Talqvist, l. c.), weiterhin die hämolytische Wirkung von Organextrakten, so die Eigenschaft des Pankreassaftes sowohl an sich (Korschun und Morgenroth, Berliner klin. Wochenschr., 1902, S. 870), wie auch im Verein mit Lecithin (Friedemann, Deutsche med. Wochenschr., 1907, S. 585) ein Hämolysin zu bilden; ebenso die von Ioannovicz und Pick (Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie, 1909, Bd. 7, S. 185) erhobenen Befunde über das



Vorkommen hämolytischer Stoffe in Lebern mit Toluylendiamin und Phosphor vergifteter Hunde, eine Beobachtung, welche auch von Maidorn (Inaug.-Diss., Halle 1912) bestätigt werden konnte. Es würde hier zu weit führen, im einzelnen auf die Rolle der Lipoide bei den Immunitätsvorgängen einzugehen. Dies um so mehr, als die Körper bei solchen biologischen Reaktionen nicht in einer Menge auftreten dürften, wie sie innerhalb der Grenze des Nachweises für die bisherigen chemischen Methoden liegt. Nur kurz sei nochmals darauf hingewiesen, dass die Lipoidsubstanzen nicht in dem Sinne artspezifisch sein dürften, wie dies für die Eiweisskörper der Fall ist (Eisler, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie, Bd. 3, S. 296). Auch scheint in einzelnen derselben die Wirkung an ganz bestimmte Gruppen gebunden zu sein, so z. B. für das Cholesterin der die Hämolyse hemmende Effekt an die Hydroxylgruppe (Abderhalden und Le Count, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie, 1906, Bd. 2, S. 199).

Bedeutung der Lipoide für die klinische Pathologie und die Anämien.

Es ist in neuerer Zeit auch in der Klinik den Lipoidkörpern eine grössere Beachtung geschenkt, namentlich ist in dieser Richtung das Blut untersucht worden. So haben Klemperer und Umber bei Diabetes auf die Lipämie im Serum erneut aufmerksam gemacht (Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 61, S. 145, und Bd. 65, S. 340); Kimura und Stepp (Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 104, S. 209) haben in einzelnen Fällen des Diabetes hohe Lecithinwerte constatiert, nachdem der letztere bereits experimentell auf die Wichtigkeit lipoidhaltiger Nahrung bei Mäusen aufmerksam gemach thatte (W. Stepp, Biochem. Zeitschr., 1909, Bd. 22, S. 451). Endlich seien noch die Bestrebungen von Peritz erwähnt, bei parasyphilitischen Erkrankungen des Nervensystems eine Lecithinverarmung des Körpers nachzuweisen (Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie, 1908, Bd. 5) namentlich auch mit Rücksicht auf abnorm hohe Phosphatidwerte im Kote (Deutsche med. Wochenschr., 1908, Bd. 45, S. 53).

Weit grösser als diese in ihrer Bedeutung noch nicht geklärten Befunde ist seither die Rolle, welche die Lipoidsubstanzen in der Frage der Anämie gespielt haben. So sah bereits Cohnheim die Ursache der Nichtverbrennung des Fettes unter allen Umständen in einer unzureichenden Zufuhr von Sauerstoff (Allg. Pathol., Berlin 1877, Bd. 1, S. 545) und weist (Ebenda, Bd. 1, S. 550) darauf hin, dass für die anämischen Krankheitsbilder die Verfettung zu den typischen pathognomonischen Erscheinungen gehöre. Allgemein bezog man damals die Verfettung auf eine ungenügende Sauerstoffzufuhr, eine Anschauung, welche A. Fränkel (Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 67, S. 273) experimentell durch die von ihm beobachtete Herabsetzung des Sauerstoffverbrauchs nach Aderlässen zu stützen glaubte. Sehr bald wurde jedoch die Ansicht von der lediglich durch O-Mangel bedingten Verfettung einer Revision unterzogen.

So konnte H. Meyer (Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., 1877, Bd. 14, S. 313) bei Kaninchen durch Aderlassanämie keine Verfettung erzeugen, und Kraus konnte weder bei der Autolyse der Hundeleber, noch nach Abschnürung einzelner Lappen derselben eine Ver-



fettung nachweisen (Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., 1887, Bd. 22, S. 174), ebensowenig wie früher Cohnheim und Litten nach Unterbindung von Aesten der Leberarterie in den nekrotischen Leberpartien eine Verfettung constatieren konnten. (Virchows Arch., Bd. 67, S. 153.) Ferner wies Kraus gemeinsam mit Chvostek darauf hin (Wiener klin. Wochenschr., 1891, Nr. 33, S. 605), dass der O_2-Verbrauch trotz schwerer Anämie normal sein könne, somit von einem Sauerstoffmangel nicht die Rede sei. Erst als man in den letzten Jahren die Wichtigkeit der Lipoidsubstanzen für die Immunitätsvorgänge, wie oben kurz skizziert worden ist, kennen lernte, erlangten die Fettsubstanzen für die Theorie der Anämien wiederum eine erhöhte Bedeutung (cf. Mohr, Handb. d. Biochemie, Bd. 4, herausgeg. von Oppenheimer). Besonders seitdem Tallqvist (Zeitschr. f. klin. Med., 1907, Bd. 61, S. 427) aus der Bothriocephalusleibessubstanz ein Hämolysin isolierte, besteht die Tendenz, auch für die übrigen Formen der Anämie auf einen Lipoidstoff zu fahnden, der vielleicht im Darme entsteht oder dort resorbiert wird. Dieser Gedanke liegt um so näher, als sowohl Hunde durch Verfütterung von Bothriocephalusgliedern (Schaumann und Tallqvist, Deutsches med. Wochenschr., 1898, Nr. 20) schwer anämisch werden, als es auch gelang, nach Isolierung der in vitro hämolytisch wirkenden Oelsäure aus letzteren (Faust und Tallqvist, l. c) durch Verfütterung derselben sowohl bei Kaninchen wie bei Katzen (Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Festschr. f. Schmiedeberg, 1908, S. 61) eine mehr oder weniger schwere experimentelle Anämie zu erzeugen. Aehnlich hat Preti (Münchener med. Wochenschr., 1908, Nr. 9) behauptet, dass die Leibessubstanz des Anchylostomum hämolytisch wirke, eine Angabe, die ich auf Grund vergeblicher, in dieser Richtung unternommener Versuche nicht bestätigen konnte. Bemerkenswert erscheint in dieser Hinsicht, dass Tsuchiya und Berger aus der Schleimhaut perniciös Anämischer ein zehnmal stärker hämolytisch wirksames Aetherextrakt darstellen konnten, als aus der normalen (Deutsches Arch. f. klin. Med., 1909, Bd. 96, S. 252). Diese Autoren konnten auch eine derartig stark hämolytische Substanz bei normalen Hunden im Darme erzeugen, wenn sie durch Reizmittel einen Darmkatarrh erzeugten.

Aus den hier gemachten Ausführungen geht einmal hervor, dass bei all den uns bekannten Giften, die Organdegenerationen und Verfettung auslösen, ein Fetttransport, wie ihn Rosenfeld annimmt, regelmässig stattfindet, dass jedoch Momente vorhanden sind, die für eine vom Depotfett verschiedene Zusammensetzung des Degenerationsfettes sprechen, d. h. dass eine physikalisch-chemische Deconstitution der Zelle im Sinne von Kraus (Verhandl. der 75. Versamml. d. Naturforsch. u. Aerzte, Cassel 1903, 2. Teil, S. 7), (Mohr, Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturforsch., Königsberg 1911) stattfindet. Weiterhin weiss man, dass die Lipoidsubstanzen im Experiment als Toxine bzw. besonders Hämolysine auftreten können, und dass sie vermutlich eine ähnliche Rolle bei den uns bekannten schweren Bluterkrankungen (Bothriocephalusanämie, Biermersche Anämie usw.) spielen dürften.



Auf die Veränderungen, die einzelne Autoren bei parenchymatösen Degenerationen in der Zusammensetzung der Lipoidstoffe constatiert haben, wird, soweit sie nicht im Vorhergehenden schon zur Sprache gebracht sind, weiter unten bei den einzelnen Versuchen ausführlicher eingegangen werden. Erinnert sei noch kurz daran, dass Taylor (cit. nach Maly, 1904, Bd. 33, S. 83, nach Journ. of med. research, 1903, p. 959) bei phosphorvergifteten Fröschen weit mehr freies Fett als bei normalen extrahieren konnte, dass es nach den anatomischen Untersuchungen von Kawamura (die Cholesterinesterverfettung, Jena 1909) als wahrscheinlich gelten kann, dass Cholesterinanhäufungen in pathologisch veränderten Organen vorkommen.

Auch in den Fällen, in denen Abweichungen in der Menge der einzelnen Lipoidstoffe nicht vorkommen, liegt noch eine weitere Möglichkeit einer Deconstitution des Parenchyms im chemisch-physikalischen Sinne vor, auch ohne dass man, wie dies von Biermann geschehen ist (Pflügers Arch., 1893, Bd. 54, S. 573), die Existenz von Lecithin-Eiweissverbindungen im chemischen Sinne annimmt. Es wäre denkbar, wie dies auch von Bang auf Grund mikroskopischer Untersuchungen (Bang, Chem. usw., S. 166) zugegeben wird, dass bei Schädigung der Zelle eine vielleicht nur rein physikalisch bestehende Kuppelung zwischen Eiweiss und Lipoidstoffen zerfällt und so eine erhöhte Extraktmenge sich durch die üblichen Lipoidsolventien aus dem Organ herauslösen lässt (freies Fett im Sinne Taylors l. c.). Dies stimmt auch mit der von Nerking (Pflügers Arch., 1898, Bd. 73) aufgestellten Theorie des schwer extrahierbaren Fettes und der Tatsache, dass erst nach völliger Aufspaltung der Organsubstanz (Dormeyer, Pflügers Arch., Bd. 55, S. 6, Kumagava und Suto, Biochem. Zeitschr., Bd. 8, S. 212) von einer einigermassen vollständigen Extraktion der Lipoidsubstanzen die Rede sein kann.

Wenn diesen Untersuchungen gegenüber auch eine Reihe solcher steht, welche im chemischen Sinne hinsichtlich der Abartung verfetteter Organe zu einem negativen Resultat gekommen sind, so schien es doch nicht aussichtslos, bei der immerhin nicht unbeträchtlichen Zahl abweichender Beobachtungen chemischer und namentlich biologischer Natur systematisch sowohl ihrem Mengenverhältnis nach, wie grob qualitativ die Fettstoffe zu untersuchen. Man konnte doch daran denken, zum mindesten qualitative Verschiebungen der einzelnen Bestandteile der Organlipoide (Cholesterin, Phosphatide, Fett) in degenerierten Organen gegenüber normalen aufzufinden, wenn auch nicht anzunehmen war, dass es gelingen würde, Anhaltspunkte für das autochthone Entstehen derartiger Substanzen im Organ selbst aufzudecken.

Der Zusammenhang, in dem nach den letzten Ausführungen die Lipoide zur Anämie zweifellos stehen, lassen es weiterhin angezeigt erscheinen neben den grob anatomisch wirkenden Protoplasmagiften namentlich solche Gifte heranzuziehen, die daneben auch zerstörend auf das Blut wirken und die selbst zum Teil lipoide bzw. lipoidlösliche Körper darstellen.



Pathologischer Abbau d. Eiweisskörper bei Parenchymschädigung.

Anhangsweise sind auch, wie schon vorn erwähnt, einige orientierende Bestimmungen vorgenommen worden, um festzustellen, ob unter dem Einfluss der verabfolgten Giftsubstanzen auch die Eiweisskörper der parenchymatösen Organe eine Veränderung erleiden. Dies erschien um so wünschenswerter, als verschiedene frühere Untersucher bereits derartige Veränderungen haben constatieren können, und es sich nun fragte, ob dort, wo in den vorliegenden Versuchen, Veränderungen in der Menge der Zusammensetzung der Lipoidsubstanzen vorlagen, auch solche bei den Proteinstoffen aufgefunden werden konnten, denn es war anzunehmen, dass, sobald eine chemische Abartung der Fette eintritt, auch die Eiweisskörper eine ebensolche erfahren.

Zum Zwecke der vorläufigen generellen Uebersicht konnte, zumal es sich hier um eine grössere Zahl lediglich orientierender Untersuchungen handelte, von einer Isolierung einzelner Aminosäuren nicht die Rede sein, sondern es musste ein Verfahren gewählt werden, das gestattete, einen raschen Ueberblick in die Zusammensetzung des betreffenden Organeiweisses zu erhalten.

Ich habe mich daher aus dem erwähnten Grunde auf eine Bestimmung des sog. Amid-Stickstoffes, d. h. des N der Ammonium-Salze und der Säureamide im Gegensatz zum Gesamt-N beschränkt. An anderer Stelle wird auf die methodischen Bedenken eingegangen werden. Es erübrigt sich nur zu erwähnen, dass verschiedene Untersucher bereits einem ähnlichen Gedankengang gefolgt sind.

Es sei in dieser Richtung besonders an die Arbeiten von Slwotzoff und Sobolew (Bioch. Zeitschr., Bd. 31, S. 234) verwiesen, die zeigten, dass die cirrhotische Leber an Nucleinstoffen verarme, ferner an Orgler (Virchows Arch., 1904, Bd. 176, S. 413), der bei parenchymatös veränderten Nieren mit doppelbrechenden Körnchen ein Ansteigen des Gehaltes an Amidstickstoff feststellen konnte. Zahlreicher sind die Untersuchungen bei der P-Vergiftung. Erwähnt seien hier die Befunde von Jacoby (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 30, S. 174), der ganz analog wie Orgler einen Abbau des Basen-N und Vermehrung des Amid-N, sowie Tyrosin in der Leber phosphorvergifteter Hunde nachweisen konnte. Schon früher hatte hierbei Wakeman (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 44, S. 35) eine Abnahme der Hexonbasen constatieren können; Wohlgemuth (Bioch. Zeitschr., 1906, Bd. 1, S. 166) hat dann ebenfalls eine Verminderung des Basen-Stickstoffgehaltes beschrieben. Versuche bei P-Vergiftung von Porges und Pribram (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1908, Bd. 59, S. 20) haben zu einem ähnlichen Resultate geführt. Taylor (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 34, S. 480) konnte in einem Falle von akuter Leberatrophie ebenfalls Aminosäuren in der Leber nachweisen. Aehnlich hat Mohr (Zeitschr. f. exper. Therapie, Bd. 4, H. 5) in der (verfetteten) Leber pankreasloser Hunde eine Abnahme der Diaminosäuren gefunden. Diese hier kurz skizzierten Befunde lassen es wahrscheinlich erscheinen, dass bei Schädigungen der parenchymatösen Organe auch sich Abänderungen der Zusammensetzung stickstoffhaltiger Bestandteile kundgeben würden. Es sei hier jedoch bemerkt, dass, selbst wenn es gelänge, unter



dem Einfluss derselben Schädlichkeit sowohl einen Abbau der Lipoidstoffe wie der Eiweissstoffe festzustellen, dies natürlich noch nicht ohne weiteres dafür spricht, dass die lipoiden Substanzen irgendwie hervorgehen aus den zerfallenen Albuminstoffen. Vielmehr erscheint es durchaus plausibel, dass höher moleculare Complexe der einen oder anderen Körperklasse unter Einwirkung ein und derselben Noxe zerfallen.

In dieser Richtung eine Aufklärung zu bringen, ging über den Rahmen der vorliegenden Untersuchungen. Ehe an solche Experimente von neuem herangetreten werden kann, muss zunächst die Frage geklärt werden, ob gröbere Verschiebungen der Lipoidsubstanzen durch Organ- und Blutgifte nachweisbar sind, vielleicht in Verbindung mit gleichzeitiger Deconstitution der stickstoffhaltigen Zellbestandteile.

Versuchsanordnung.

Wahl der Gifte: Phosphor, Arsen.

Für die vorliegenden Zwecke mussten solche Stoffe gewählt werden, durch welche gleichzeitig Organdegenerationen und Zerstörung des Blutes erzielt werden konnten. Von vornherein wurde hierbei zurückgegriffen auf diejenigen Gifte, welche bei den klassischen Versuchen der früheren Zeit über degenerative Veränderungen der Organe benutzt worden sind. In erster Linie sei hier der Phosphor erwähnt; allerdings ist seine Einwirkung auf das Blut bei dem ganzen Symptomencomplex der Vergiftung nur eine unwesentliche Begleiterscheinung. Ein zweites Gift, das derartige Blutveränderungen und gleichzeitig grob anatomische Schädigungen der parenchymatösen Organe, auslöst, ist das Arsen. Durch Caillot, de Poncy und Livon (Compt. rend., 1882, Vol. 94, p. 1366) und Wolkow (Virchows Arch. f. pathol. Anat., 1892, Bd. 127, S. 477) sowie durch R. Elbe (Inaug.-Diss., Rostock, 1899) wissen wir, dass ausgedehnte Verfettungen sowohl bei experimenteller wie bei accidenteller Arsenintoxication zustande kommen können. Dagegen ist das Arsen in seiner gewöhnlichen Form der arsenigen Säure, obwohl wie Ralph Stockman Charteris (Journ. of Path. and Bacter, May 1903, p. 443) gezeigt hat, grössere Arsendosen zu einer Reduction der roten Blutkörperchen führen können, nicht gut als Blutgift anzusprechen, besonders da es ja allgemein als Reizmittel für das Knochenmark zur Neubildung roter Zellen verwandt wird und als solches klinisch allgemein anerkannt ist. Auch in neuerer Zeit konnte Hess und Saxl (Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 104, S. 1) eine Hyperglobulie durch Arsen und eine Reihe anderer Substanzen erzeugen. Allerdings ist die Deutung der Arsenwirkung nicht klar. Die genannten Autoren nehmen auf Grund ihrer Versuche eine verminderte Hämoglobinzerstörung in der Leber an, während von anderer Seite (E. Kuhn und W. Aldenhoven, Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 45) eine sekundäre reaktive Wirkung des Arsens für wahrscheinlich gehalten wird.

Oelsäure.

Dagegen stellt ein Derivat des Arsens, und zwar der Arsenwasserstoff, ein ausgezeichnetes Mittel zur Erzeugung schwerer Hämolyse und allgemeiner Organvergiftung dar. Neben dieser Gruppe kamen weiter solche Gifte in Betracht, die als fettlösende Solventien eine deletäre Einwirkung auf das Blut entfalten. In erster Linie musste hierbei an Seifen bezw. die Oelsäure gedacht werden; es wurden auch Versuche in dieser



Richtung angestellt. Wie aus der Arbeit von Faust (l. c.) bekannt ist, kann man bei Hunden durch langdauernde orale Verabreichung eine Anämie erzielen. Sein Versuch, der über drei Monate dauerte, wurde nicht wiederholt, weil einerseits die Tatsache, dass Oelsäure hämolytisch wirkt, wohl feststehen dürfte, andererseits dieses Mittel für Hunde ein sicher wirkendes, stark hämolytisches Gift nicht darstellt, wie das aus einem zweiten Versuch Fausts hervorgeht, bei dem ein eclatanter Erfolg ausblieb. Es wurde daher zur subcutanen Injektion gegriffen. Ich wandte ölsaures Natron (Kahlbaum) an, das ich erwärmt, zuerst subcutan in 10 proz. Lösung, später in 5 proz. und dann in 2 proz. Lösung injizierte. Da derartige Einspritzungen, wie schon aus den Faustschen Untersuchungen hervorgeht, um Erfolg zu haben, täglich gemacht werden mussten, so war es nicht zu vermeiden, dass die Tiere lokale Nekrosen nach diesen subcutanen Injektionen bekamen. Erst nachträglich bei Durchsicht der Literatur sah ich, dass solche Nekrosen bereits von Beneke (Zieglers Beitr. z. path. Anat., Bd. 22, S. 343) beschrieben wurden. Ehe die Tiere genügend anämisch waren — bereits bei ca. 70 pCt. Hämoglobin — gingen sie mir an den Folgen dieser Nekrosen ein. Nicht besser wirkten intravenöse Infusionen. Dieselben konnten an derselben Vene wegen der oben erörterten Nekrosenbildung nicht zweimal vorgenommen werden. Selbst wenn es vorsichtig vermieden wurde, dass beim Einführen oder Herausziehen der Canüle Tropfen der Oelsäurelösung in das umgebende Gewebe hineingelangten, wurde die Venenwand und die umgebenden Weichteile in grösserer oder geringerer Ausdehnung nekrotisch. Die Folge hiervon war, dass die Infusionsstellen im Maximum auf 6 beschränkt waren (Vv. jugulares, brachiales, femorales); dies bedingte natürlich eine grössere Einzeldosierung (2,5—5,0 g) und damit eine stärkere akute Schädlichkeit. So kam es vor, dass das Tier nach der 1., 2. oder 3. Injektion anscheinend durch primären Herzstillstand (Kobert, Toxikol. S. 741) starb, ohne dass ein nennenswerter Abfall des Hämoglobins erzielt wurde. Mehrmals gingen die Tiere auch an der Nekrose, die sich bis ins Mediastum fortpflanzte, zugrunde. Von der Vergiftung durch Saponinsubstanz wurde, da sie nicht genügend Organdegeneration macht, ebenso von den rein physikalischen, durch Gefässverlegung wirkenden, wie Diazobenzol, Wasserstoffsuperoxyd, Kali chloricum, abgesehen. Herangezogen wurde dagegen ein gleichfalls Methämoglobin bildender Körper, das Acetylphenylhydrazin (Pyrodin), das bisher namentlich bei experimentell morphologischer Untersuchungen über Anämie angewandt wurde. Weiterhin sind Vergiftungsversuche mit dem bekanntermassen eine Parenchymschädigung verursachenden Toluylendiamin angestellt worden, von dem es strittig ist, ob es, wie Afanassiew angibt (Zeitschr. f. klin. Med., 1883, Bd. 6, S. 318) direkt hämolytisch, oder wie Stadelmann (Arch. f. exper. Path., 1883, Bd. 16, S. 118) annimmt, durch Entstehung secundärer Gifte hämolytisch wirkt. Weitere Versuche wurden mit Nitrobenzol gemacht, das in der Hauptsache eine eigenartige Veränderung des Blutfarbstoffs und daneben eine stark toxische Einwirkung auf das Centralnervensystem besitzt. Diese Substanz bildet hinsichtlich ihrer guten Lipoidlöslichkeit einen Uebergang zu einer Droge, dem Oleum pulegii, das seines dem

Pyrodin.

Nitrobenzol.
Poleyöl.



Phosphor und Arsen ähnlichen Effektes wegen in einigen Experimenten als Agens gedient hat.

Anchylostomum. Endlich sind einige Versuche unternommen worden, um auch tierische und bakterielle Gifte in Anwendung zu bringen und so ein Analogon zu klinischen Erkrankungen zu schaffen. Da ich für diese Versuche Hunde verwenden musste, so war naturgemäss das Anwendungsgebiet beschränkt. Ich habe um ähnliche Vergiftungen, wie sie der Bothriocephalus latus beim Menschen macht, mir auch Anchylostomen verschafft. Larven von Anchylostomum caninum hatte mir Herr Prof. Malvoz aus Lüttich, ausgewachsene menschliche Anchylostomen Herr Prof. Bruns aus Gelsenkirchen in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt. Obwohl beide in gutem Zustande ankamen und es auch gelang, bei 3 Hunden durch Einführen von Larven sowohl per os wie subcutan eine Infektion zu erzielen, war es nicht möglich, durch diese Parasiten bei den Tieren eine Anämie oder sonst ein wesentliches Krankheitsbild zu erzeugen, eine Schwierigkeit, auf die Herr Prof. Bruns mich bereits brieflich aufmerksam gemacht hatte. Ich brach daher die Versuche nach 8 Wochen ab und

Bakterien. wandte mich lediglich bakteriellen Vergiftungen zu. Auf Veranlassung des Herrn Prof. Conradi aus Dresden, der mich bei der Ausführung dieser Untersuchungen unterstützt hat, wandte ich hierfür Kulturen des Vibrio Nasyk und El-Tor an, die gerade ein stark hämolytisches Gift für Hunde produzieren (Ernst Pribram, Handb. der pathologischen Mikroorganismen von Kolle-Wassermaun, Ergänzungsbd. A, S. 291). Diese Versuche, auf die im einzelnen später eingegangen werden wird, waren von besseren Erfolgen begleitet.

Spez. Versuchsanordnung. Zum Schluss sei noch hinzugefügt, dass für die vorliegenden Versuche ausschliesslich Hunde verwandt wurden, da es vor allem auf Vergleichswerte ankam. Die Hunde erschienen für diese Versuche besonders geeignet, weil einerseits sowohl etwas resistente Tiere für die länger dauernden Versuchsreihen nötig waren, andererseits auch die Organe gross genug sein mussten, um die zu erörternden chemischen Untersuchungen durchzuführen, was bei Kaninchen nicht möglich war. Im übrigen sei bemerkt, dass auch für seine morphologischen Studien über experimentelle Anämie Tallqvist (l. c.) lediglich Hunde verwertet hat. Die Tiere wurden im allgemeinen dann getötet, wenn sie so starke auffällige Krankheitserscheinungen darboten, dass ein spontanes Absterben befürchtet werden musste oder wenn die Blutuntersuchung das Bestehen einer schweren Anämie ergab. Trotzdem konnte nicht verhindert werden, dass des öfteren Tiere starben. Dieselben sind hier nur dann verwendet worden, wo kurz nach dem Tode die Organe entnommen werden konnten. Die Tötung der Tiere erfolgte stets ohne irgend welche Narcotica, um eine mögliche Einwirkung dieser Substanzen auf die Lipoide (Aether, Chloroform) zu vermeiden. Zu diesem Zwecke wurden den gefesselten Tieren nach Zubinden der Schnauze die Art. femoralis frei präpariert, aus dieser mittelst Kanüle das nötige Blutquantum gewonnen und die Tiere dann durch Verbluten getötet. Leber, Herz und Nieren wurden sofort herausgenommen: bei der Leber die Gallenblase und die Gefässe, so weit sich diese verfolgen liessen, entfernt, ebenso beim Herzen möglichst sorgfältig, wie dies schon Krehl

(Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 51, S. 146) getan hat, alles sichtbare Fett abpräpariert. Hierzu war es notwendig, die ganzen Vorhöfe bis über den Sulcus coronarius, die Klappen und grosse Teile der Papillarmuskeln sowie auch die Sulci longitudinales zu entfernen, weil sich an diesen Stellen makroskopisch sichtbares Fett befindet. Jedoch gelingt es natürlich auch so nicht, alles interstitielle Fett zu entfernen und die wechselnde Menge dieser nur bei mikroskopischer Betrachtung sichtbaren, zwischen den Muskelfasern gelegenen Träubchen dürfte an sich schon nicht unwesentlich sein und den Wert chemischer Untersuchungen des Herzmuskels immerhin beeinflussen. Aehnlich radikal musste bei den Nieren vorgegangen werden. Das ganze Nierenbecken mit samt den Calices musste wegen dort befindlichen Fettes entfernt werden, so dass nur ein kleiner Teil von der Marksubstanz übrig blieb. Die Kapsel wurde selbstverständlich ebenfalls entfernt, ebenso nach Möglichkeit der peritoneale Leberüberzug sowie das viscerale Blatt des Pericards. Die so erhaltene Organsubstanz wurde, wie unten beschrieben, weiter verarbeitet. Um eine Parallele zwischen den chemischen und anatomischen Befunden zu ziehen, wurden die meisten Organe mikroskopisch untersucht. Es wurden lediglich mit einer einfachen Hämatoxylin-Eosinfärbung die histologische Structur zur Darstellung gebracht und nach der Intensität der Sudanfärbung an Gefrierschnitten der Grad der Verfettung taxiert, in ähnlicher Weise, wie dies Nagamichi Shibata und Shigekiyo Endo (Bioch. Zeitschr., Bd. 37, S. 399) getan haben. Das Blut wurde ausserdem des öfteren während der Versuche auf seine morphologische Veränderung (Erythroblasten) hin untersucht, ausserdem wurden der Hämoglobingehalt nach Sahli, sowie die Zahl der roten Blutkörperchen bestimmt. Bei der Bewertung der morphologischen Veränderungen bei den roten Blutkörperchen muss insofern vorsichtig verfahren werden, als Hunde normalerweise schon geringe Anisocytose sowie Polychromatophilie aufweisen können (cf. Klieneberger und Carl, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere, Leipzig 1912, S. 46). Immerhin zeigten doch die meisten dieser Tiere so deutliche Anisocytose und Poikilocytose wie man sie nicht als normal bezeichnen kann. Störend wirkte bei der Hämoglobinbestimmung die Umwandlung des Blutfarbstoffes, die einzelne der angewandten Gifte wie (Nitrobenzol, Arsenwasserstoff) hervorriefen, wobei es zu einer Braunfärbung kam, die vielfach durchaus nicht den gleichen Timbre wie die Standardlösung des Hämatins hat. Der Vergleich war nur ein ungefährer, immerhin genügte er, zumal bei gleichzeitiger Kontrolle der Erythrocytenzahl und des morphologischen Befundes, um festzustellen, ob eine schwere Anämie vorliegt oder nicht. Die Erythrocytenzahl der normalen Hunde beträgt nach Tallqvist (Experimentellle Blutgiftanämien, Helsingfors 1900, S. 25) 7600000 bis 7500000 im Maximum 8,7, im Minimum 6,44 Millionen, nach Klieneberger (l. c.) 7225000 bei 94 pCt. Hämoglobin. Die Schwankungen betragen etwa 400900 (Tallqvist, l. c.). Auch zeigen die Tiere vielfach, da es sich um minderwertige und nicht gut gepflegte Tiere handelt, eine geringe Stallanämie, die jedoch graduell mit der experimentell erzeugten nicht zu vergleichen ist.



Methodik.

Im Folgenden soll zunächst auf die Wahl der für die Bestimmungen angewandten chemischen Methoden, dann weiterhin auf die Möglichkeit durch diese zu einem positiven Resultat zu gelangen, eingegangen werden.

Soweit die Organe frisch bearbeitet werden konnten, wurden die Bestimmungen sofort ausgeführt. Es war dies leider nur bei einer Minderzahl möglich.

Wenn auch natürlich die Exaktheit der Wägung beim frischen Organ eine geringere sein dürfte, und die Mischung der einzelnen Bestandteile keine so gleichmässige wie in der pulverisierten Trockensubstanz ist, so wäre dann doch eine Fehlerquelle ausgeschaltet gewesen, nämlich der Abbau des Organes zur Autolyse.

Trocknung. Die Schwierigkeiten begannen gleich bei dem Modus der Trocknung der Organe. Hier seien einige kurze Bemerkungen zur Rechtfertigung des eingeschlagenen Weges angefügt, wenn er auch nicht allen Ansprüchen gerecht werden konnte. Schon frühere Autoren haben auf die hier vorliegenden Schwierigkeiten hingewiesen. So Argutinsky (Pflügers Arch., Bd. 55, S. 245). Er machte auf das Faulen des bei Zimmertemperatur getrockneten Fleisches, auf die Zersetzung beim Trocknen bei 100°, sowie auf die schlechte Pulverisierbarkeit bei einer Trocknung von 50—60° aufmerksam. Auch Glikin (Arch. f. d. ges. Physiol., 1903, Bd. 95, S. 107) hat die Trocknungsmethoden einer eingehenden Kritik unterzogen und empfahl bei 60—65° zu trocknen, wodurch die bei höherer Temperatur sich schon durch den Geruch kenntlich machende Zersetzung der Organsubstanz vermieden würde. Ein weiterer Grund, nicht völlig wasserfreie Substanz zu wählen, lag in der Notwendigkeit, bei den zum Teil geringen zur Verfügung stehenden Organmengen, die Trockensubstanz für weitere Analysen gelegentlich zu verwenden, namentlich für die Fettbestimmung, sowie diejenige der Phosphatide. Für die ersteren ist aus dem von Glikin (l. c.) angeführten Grunde eine absolute Trocknung nicht angebracht, für die letzteren gibt Bang (Chemie usw., S. 40) an, dass er aus getrockneten Blutkörperchen durch Aether keine acetonunlösliche Substanz extrahieren konnte. Wie diese Verhältnisse für die anderen Organe liegen, steht nicht fest, man kann nur vermuten, dass sie ähnliche sind.

Es wurde daher so vorgegangen, dass die, wie oben geschildert, präparierten Organe mit der Fleischmaschine zerkleinert oder — es kam dieser Modus für Herz und Niere hauptsächlich in Betracht — mit der Schere fein zerschnitten wurden. Dann wurden sie nach dem Vorgange, von Wiechowski (in Abderhalden, Bioch. Arbeit, Bd. 3, S. 282) auf Glasplatten entweder der Sonne ausgesetzt oder in der Nähe der Heizung getrocknet, bis die so erhaltene lufttrockene Substanz, die für die weitere Zerkleinerung im Mörser bzw. in der Mühle erwünschte Consistenz bekommen hatte. Die Trocknung war in der Regel in etwa 24 Stunden beendet, so dass eine merkliche Zersetzung nicht beobachtet wurde. Von dem Zusatze eines Antisepticums wurde sowohl aus diesem Grunde Abstand genommen, wie aus dem weiteren, dass die meisten derselben, wie Toluol Lipoidsolventien darstellen, oder wie feste Stoffe z. B. Natriumfluorid die Trockensubstanz vermehren würden. Es sei hier noch kurz darauf hingewiesen, dass von einer Durchspülung der Organe mit Kochsalz nicht vorgenommen wurde; einmal wäre bei den kleineren Organen (Nieren, Herz) eine solche nur schwer durchführbar gewesen, andererseits ist nicht festzustellen, welche Mengen Lipoidsubstanzen hierdurch in Form einer Emulsion herausgeschwemmt werden. Es wurden daher die Organe nur oberflächlich von den anhaftenden Coagulis durch Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung befreit.

Einige Abweichungen waren bei der Inangriffnahme der Blutanalyse notwendig. Das Blut wurde hier unter Zusatz von 0,2proz. Natriumfluorid aufgefangen und unter Aetherzusatz auf dem elektrischen Luftbade bei 40° eingeengt, dann wie oben auf Glasplatten gestrichen weiter getrocknet und pulverisiert. Nur für die Bestimmung



der Trockensubstanz wurde sofort eine kleine Blutmenge entnommen, gewogen und zunächst 2 Stunden bei 50—60°, dann im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Bemerkt sei hier, dass lediglich Bruttobestimmungen des Gesamtblutes ausgeführt wurden, weil es zunächst darauf ankam, zu erfahren, ob dieses Gewebe als solches bei den vorgenommenen Eingriffen überhaupt chemische Veränderungen erleidet. Die Bestimmung im Plasma und in den Blutkörperchen würde sofort zu einer Verdoppelung der Bestimmungen geführt haben. Andererseits konnte die Analyse eines einzelnen Blutbestandteiles (Serum oder Blutkörperchen) allein nicht genügen, da z. B. bei der Arsenwasserstoff- und bei der Nitrobenzolvergiftung, wo ein ausgedehnter Zerfall der Erythrocyten und ein vermutlicher Uebertritt von Bestandteilen der Blutkörperchen in das Serum erfolgt, eine Trennung der Bestandteile des Serums und der Blutkörperchen ohne Analyse der letzteren illusorisch gewesen. Um eine gleichmässige Mischung der Blutbestandteile zu erzielen, wurde daher 0,2 proz. Natriumfluorid sofort zugesetzt, wodurch die Gerinnung verhindert wurde. Das Natriumfluorid wurde mit Rücksicht darauf gewählt, dass es als anorganisches Neutralsalz der für die hier in Betracht kommenden Reaktionen nicht ins Gewicht fällt, wie z. B. das Ammoniumoxalat, bei dem sehr leicht die Oxalsäure den Aetherextrakt vermehren konnte. Um Fehler bei der Trockensubstanzbestimmung auszuschalten, sind hierfür in den meisten Fällen separate Portionen vorher entnommen worden, wie dies schon oben angegeben ist. Wo dies nicht der Fall war, dürfte der Fehler, der bei der Berechnung der einzelnen Analysen auf Trockensubstanz naturgemäss entsteht, für die hier in Betracht kommenden Differenzen nicht wesentlich ins Gewicht fallen.

Fettbestimmung.

Bei der Wahl der für die vorliegenden Zwecke geeigneten Fettbestimmungsmethoden kam es darauf an, solche zu wählen, die eine möglichste Uebersicht über das Lipoidgemenge der Organe ermöglichen. Es mussten somit zum mindesten die Fettsäuren, das Cholesterin und der Lipoidphosphor bestimmt werden. Das Bestreben, eine möglichst detaillierte Uebersicht zu erhalten, wurde dadurch in Frage gestellt, dass eine grosse Anzahl Organe gleichzeitig zu verarbeiten waren und bei kleineren Organen (Nieren) nicht immer genügend Material für eine grössere Analysenzahl zur Verfügung stand. Einen Wert konnten aber für den vorliegenden Zweck nur vergleichende, möglichst komplett durchgeführte Untersuchungsreihen und nicht irgendwelche zufälligen Befunde haben.

Als Fettbestimmung kam in erster Linie eine solche in Frage, welche möglichst vollständig die Fettmengen bei Organanalysen lieferte; andererseits ist nun aber nicht ohne weiteres die maximale Extraktmenge, die man durch die üblichen Lipoidsolventien erhält, mit den grössten Fettmengen identisch. Es ist dies eine der Schattenseiten der bisher vielfach gebräuchlichen Methode von Rosenfeld (Zentralbl. f. inn. Med., 1900, Bd. 21, Nr. 33, S. 833). Nach Kumagava und Suto (Biochem. Zeitschrift, Bd. 8, S. 212) enthält der Rosenfeldsche Extrakt 46 pCt. Verunreinigungen. So handlich die Rosenfeldsche Methode erscheint, so konnte aus dem angeführten Grunde dieselbe für die Bestimmung der eigentlichen Fette zum mindesten nicht in Frage kommen. Vielmehr musste zu einem Verfahren gegriffen werden, bei dem die Organe völlig aufgespalten werden. Ich habe den Vorzug der erwähnten Methode von Kumagava und Suto (l. c.) gegeben. Ein kurzer Ueberblick über die sonst gebräuchlichen Fettbestimmungen, die gleichfalls mit einer Zerstörung des ganzen Organs einhergehen, dürfte den eingeschlagenen Weg wohl rechtfertigen. Der Gedanke, das Organpulver aufzulösen, um dadurch die unvollständige Aetherextraktion zu korrigieren, geht von Pflüger aus (Pflügers Arch., Bd. 51, S. 277). Er machte zuerst den Versuch der Auflösung des Fleisches mit Zitronensäure. Dormeyer (Pflügers Arch., Bd. 61, S. 341 und Bd. 65, S. 90) führte die Verdauungsmethode ein, die dann von Nerking durch Einführung des Schwarzschen Apparates (Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 73, S. 172) verbessert wurde. Die Umständlichkeit dieser Methode



im Verein mit ihrer geringeren Ausbeute an Fett gegenüber der der japanischen Autoren lassen sie als wenig geeignet für Massenuntersuchungen erscheinen. Es blieb somit die Methode der Säureauflösung, wie sie von Barschall und Bauer (Arbeiten d. Kaiserl. Gesundheitsamts, 1909, S. 55) angegeben worden ist, und wie sie bereits früher für technische Zwecke verwandt wurde (Gerber, Molkereiztg., 1887, S. 137, zit. nach Barschall und Bauer). Diese hat vor allem aber den Mangel, dass Verfasser den Aetherrückstand ohne weitere Reinigung zur Wägung bringen. Die Alkalispaltung ist durch von Liebermann und Szekely (Pflügers Arch., 1898, Bd. 72, S. 360) inauguriert worden. Obwohl ausserordentlich handlich, glaubte ich, auf Grund der Kritik von Kumagava und Suto, dem von letzterem eingeschlagenen Wege den Vorzug geben zu müssen. Das Verfahren besteht bekanntlich darin, dass das Organ frisch als Brei oder getrocknet als Pulver auf dem Wasserbade mit Natronlauge verseift wird, die durch Salzsäure zur Abscheidung gebrachten Fettsäuren und das Cholesterin werden mit Aether ausgeschüttelt und der so erhaltene Aetherextrakt wird nach Reinigung durch Petroläther gewogen (Gesamtpetrolätherextrakt). In der durch alkoholische Kalilauge verseiften petrolätherischen Lösung wird dann das Unverseifbare, welches in der Hauptsache aus Cholesterin neben geringen Mengen von Verunreinigungen besteht, bestimmt. Die Differenz ergibt die Fettsäuren. Es ist klar, dass bei dieser Methode von vornherein die Phosphatide aufgespalten werden. Es musste daher ein weiteres Verfahren für die Bestimmung der Phosphatide angewandt werden. Bei der mangelhaften Kenntnis der in den Organen vorkommenden Phosphatide musste von vornherein auf irgendwelche Differenzierung derselben zunächst verzichtet werden. Aus Erlandsens Untersuchungen (Zeitschr. f. phys. Chemie, 1908, Bd. 51, S. 71) geht hervor, dass es monatelanger Arbeit bedarf, um eine Uebersicht über die in einem Organ vorhandenen Lipoidstoffe zu erhalten. Von einer quantitativen Bestimmung ist dabei noch nicht etnmal die Rede. Es wurde somit auf die Rosenfeldsche Methode zurückgegriffen, die nach den Angaben von Kumagava und Suto den höchsten P-Gehalt ergibt und zwar wurde auch hier in Anlehnung an diese Autoren gearbeitet. Auf eine separate Bestimmung des ätherlöslichen P in den einzelnen Fraktionen musste verzichtet werden. Auf eine Trennung des Gesamtextraktes mittelst Aceton, wie dies Zülzer (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 25, S. 265) angegeben hat, wurde mit Rücksicht darauf, dass Erlandsen (Undersögelser over Hjertets fosfatider, Kopenhagen 1906, zit. nach Bang, Lipoide, Wiesbaden 1911) 0,1 bis 0,3 pCt. P in der Acetonlösung von Herzmuskeln auffand, und dass Kumagava und Suto diese Unzulänglichkeit derselben bestätigen konnten, nicht recurriert. Bei dem eingeschlagenen Verfahren (24stündige Extraktion von ca. 10 bis 20 g der lufttrockenen Substanz mit Aether, Alkohol, Chloroform) können dadurch Bedenken gegen dessen Anwendbarkeit entstehen, dass bei der Extraktion mit siedendem Alkohol und Chloroform (Siedepunkt 78,3° bzw. 61,2°) gegenüber dem leichter siedenden Aether (31,9°) eine Spaltung der Phosphatide eintreten kann. Indessen dürfte nach den Literaturangaben die Zersetzlichkeit des Lecithins keine so grosse sein: nach Bang (Chemie der Lipoide, Wiesbaden 1911, S. 55) verträgt es sicher ein Erhitzen der alkoholischen Lösung bis 50°, beim Erhitzen der trockenen Substanz beginnt die Zerlegung sogar erst bei 100°; nach Kumagava und Suto (Biochem. Zeitschr., Bd. 8, S. 212) verändert kürzer dauerndes Erhitzen das Lecithin selbst bei 70° bis 90° nicht, eine dauernde Digestion bei 40° wird gut ertragen. Es würde somit die Alkoholextraktion bereits nicht ganz ohne Bedenken sein. In der Tat lässt sich, wie dies schon die letztgenannten Autoren nachgewiesen haben und, wie ich mich selbst überzeugen konnte, nach Wiederaufnehmen des Aetherextraktes und Ausschütteln desselben mit Wasser in der Schüttelung anorganischer, wasserlöslicher Phosphor nachweisen. Die Menge desselben ist jedoch keine sehr beträchtliche. Zudem kommt bei Bewertung dieses Fehlers noch weiter in

Phosphatid-Bestimmung.



Betracht, dass möglicherweise ein Teil dieses anorganischen Phosphors aus einer bei der Extraktion erfolgten Zersetzung der Phosphatide stammen dürfte und somit die Berechnung und Bestimmung desselben als Phosphatid-P bis zu einem gewissen Grade berechtigt wäre. Weiterhin dürfte anorganischer Phosphor nur insoweit in die Extraktionsflüssigkeit übergegangen sein, als die Lösungsmittel während der Extraktionsdauer Wasser in sich aufnehmen. Das ist zweifellos der Fall, dürfte namentlich für den Alkohol sowie auch bis zu einem gewissen Grade für den Aether ins Gewicht fallen, zumal Organe aus den oben erörterten Gründen nicht wasserfrei, sondern nur lufttrocken zur Extraktion gelangten.

Ich habe, wie schon Kumagava und Suto, versucht, den anorganischen Phosphor abzutrennen: ich bin aber hierbei auf dieselben Schwierigkeiten, wie diese Autoren, gestossen, nämlich die Emulsionsbildung bei der Ausschüttelung, die sich nur schwer beseitigen lässt. Auch etwas erwärmtes Wasser erleichtert die Aufgabe nicht, zumal bei der niederen Siedetemperatur des Aethers (31,9°) der Erwärmung enge Grenzen gezogen sind. Das Absitzenlassen der Ausschüttelung nahm Tage in Anspruch, so dass bei diesen an sich schon langwierigen Bestimmungen von einer Abtrennung des wasserlöslichen P abgesehen wurde, zumal die Berechtigung dieser Operation nicht einmal theoretisch begründet werden kann. Es blieb daher nichts weiter übrig als, wie oben geschildert, zu verfahren: In den so erhaltenen Aetherextrakten wurden die Bestimmungen nach Neumann vorgenommen. Hierbei wurden 2 Kontrollen ausgeführt, indem gleiche Teile der ätherischen Lösung für je eine Bestimmung verwandt wurden. Hinzugefügt sei hier noch, dass die Modifikation des K. S.-Verfahrens für Fettbestimmungen im Blute nach Shimidzu (Biochem. Zeitschr., 1910, Bd. 28, S. 237) nicht mehr angewendet werden konnte, weil ein grosser Teil der Analysen der Normaltiere nach der ursprünglichen Kumagavaschen Methode ausgeführt worden waren.

Amid-N-Bestimmung.

Endlich sollte auch nach Möglichkeit Aufschluss über einen etwaigen Abbau der Eiweisskörper gewonnen werden, wie dieses ja, wie früher erwähnt, für einzelne Intoxikationen angenommen wurde. Da es sich in der Hauptsache um Untersuchungen von Lipoidsubstanzen handelte, war es nicht möglich, von vornherein frische Organe für diese Zwecke zu reservieren, wie dies z. B. für pathologische Lebern von Slowtzoff und Sobolew (Biochem. Zeitschr., Bd. 31, S. 234) geschehen ist, welche die Fraktionen der einzelnen Eiweisskörper zu bestimmen versuchten. Es musste daher auf das Hausmannsche Verfahren (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 37, S. 95) zurückgegriffen werden. Es sei hier nur daran erinnert, dass Hausmann glaubt, aus hydrolysierten Proteinstoffen durch Destillation mit Magnesiumoxyd den leicht abspaltbaren N des Ammoniaks und der Säureamide als sog. Amid-N, dann durch Phosphor-Wolframsäurefällung den N der Diaminosäuren und im Filtrat endlich denjenigen der Monoaminosäuren bestimmen zu können. Die Bedenken, die gegen diese Methodik von kompetenter Seite, und wohl grösstenteils nicht mit Unrecht, geltend gemacht worden sind, konnten indessen für die vorliegenden Zwecke wesentlich nicht ins Gewicht fallen. Es handelt sich hierbei vor allem um die Löslichkeit eines Teiles des Argininphosphorwolframates, ferner um die gleiche Eigenschaft der übrigen Hexonbasen bei Gegenwart eines Ueberschusses des Fällungsmittels (Phosphor-Wolframsäure). Hierzu kommt die Lösung des Phosphor-Wolframsäureniederschlages in der Waschflüssigkeit, so dass Kutscher (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 31, S. 216) bei Analysen derselben Substanz ausserordentlich grosse untereinander unvereinbare Differenzen erhielt. Die Hofmeistersche Schule hat dann gegenüber dieser Kritik und einer ähnlichen von Henderson (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 27, S. 47), der sich besonders auf die angebliche Unzuverlässigkeit der Amid-N-Bestimmung stützte, zurückgewiesen (Gunbell, Hofm. Beitr., Bd. 5, S. 297; Rottera, S. 442). Indessen konnten für die Bestimmung des Basenstickstoffs selbst diese beiden



Verfasser der Hausmannschen Methode nur eine beschränkte Gebrauchsfähigkeit zuerkennen. Eine zu einer Anwendung des Verfahrens nicht sehr ermunternde weitere eingehende Kritik mit Bestimmung der Löslichkeitsverhältnisse der Phosphor-Wolframate unter den in Frage kommenden Umständen ist von Willberg (acta et commentationes universitatis jurievenses, Nr. 5, p. 108, zit. nach Maly, 1909, Bd. 38, S. 13) geliefert worden. Trotzdem ist sie für technische Zwecke verwandt worden, so von Orgler (l. c.), sowie von L. Zuntz (Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1899, Bd. 28, S. 132). Endlich sind durchaus ähnliche Verfahren von Schulze und Winterstein (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 35, S. 210) und von Winterstein und Bisseger (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 47, S. 28) hauptsächlich bei technischen Untersuchungen über die Zusammensetzung des Käses in verschiedenen Reifestadien angewandt worden. Wie ich mich überzeugen konnte, ist allerdings die Bestimmung des sog. Diamino-N mit grossen Schwierigkeiten verknüpft, und man erhält nur unter gleichen Bedingungen annähernd übereinstimmende Werte, die aber irgendwelche sicheren Constanten über der Zusammensetzung nicht erkennen liessen. Es wurde daher mit Rücksicht auf die gemachten Erfahrungen und die oben angeführten Kritiken, sowie auch die von Beatty und P. A. Leven (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 85, S. 210) dieser Teil der Bestimmungen aufgegeben, und ich habe mich auf die Bestimmung des Amid-N beschränkt. Bezüglich der Bewertung der auf diese Weise erhaltenen Zahlen muss bemerkt werden, dass nicht Material genug zur Verfügung stand, um am nicht entfetteten Organ dieselben auszuführen. Es wurden die nach der Aetheralkoholchloroformextraktion verbliebenen Rückstände für diese Zwecke verwandt. Nun sind z. B. die Säureamide sowohl äther- und alkohollöslich, während die Löslichkeit der Ammoniaksalze im absoluten Alkohol nur eine geringe sein dürfte (cfr. Landolt-Börnstein, Physikalisch-chemische Tabellen, Berlin 1905, S. 587). Hierzu kommt der während der Destillation von anderen Substanzen freiwerdende Ammoniak, der je nach der Kochdauer schwankt (Henderson, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 29, S. 47). Es handelt sich also auch hier lediglich um eine nicht ganz scharf charakterisierte Stickstofffraktion, die nur Vergleichswerte liefern kann. Aus dem extrahierten Material wurden natürlich niedrigere Werte erhalten, als dies z. B. Orgler (l. c.) bei frischen Organen erhalten hatte. Immerhin dürften die so erhaltenen Werte für die vorliegenden Zwecke brauchbar sein, da nach Kutscher (Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1901, Bd. 31, S. 215) die Analysen eine Differenz von 0,8 pCt. zeigen.

Berechnung.

Für die Erklärung der Tabellen und die Berechnung der Analysen sei hier folgendes kurz vorausgeschickt. Für die Kjeldahlsche Bestimmung wurde

$$1 \text{ ccm } {}^1/_5 \text{ Normalschwefelsäure} = 0{,}0028 \text{ g N gesetzt,}$$

für die Neumannsche P-Bestimmung ebenso

$$1 \text{ ccm } {}^1/_2 \text{ Normal-Natronlauge} = 0{,}001268 \text{ g } P_2O_5.$$

Hiernach entspricht 1 ccm $^1/_2$ Normal-Natronlauge 0,000554 g P.

Um eine ungefähre Vorstellung von der Menge der Phosphatide zu erhalten, wurde der ätherlösliche P auf Distearyl-Lecithin berechnet unter Annahme eines Gehaltes (Hoppe-Seyler-Thierfelders Handbuch d. chem. Analysen, 1903, S. 160), von 3,84 pCt. P in demselben; die Berechnung erfolgte somit in der Weise, dass lediglich das Hundertfache des erhaltenen P-Gehaltes durch 3,84 dividiert wurde. Da es sich hier ja doch nur um eine willkürliche Grösse handelt, so dürfte dies eingeschlagene Verfahren genügen um Vergleichswerte zu erhalten. Für den absoluten Gehalt an Phosphatiden sind diese Zahlen nur mit Vorsicht zu verwerten, denn, wenn z. B. in einem chemisch degenerierten Herzen das eigentliche Lecithin (im streng chemischen Sinne) abnimmt und die Diphosphatide nur zu einem Mehrbetrage vorhanden sind, welcher der Hälfte der Abnahme des Lecithingehalts entspricht, so bleibt der äther-



lösliche P und damit der hieraus berechnete Lecithingehalt der gleiche, wie bei einem normalen Organ. Genau dasselbe gilt natürlich von einer Verminderung der Diphosphatide. Hieraus geht hervor, dass sich durch das vorliegende Verfahren nur grobe Differenzen in der Menge der Phosphatide kundgeben werden. In Betracht fällt allerdings, dass nicht einzusehen ist, warum, wenn die Monophosphatide abnehmen, die Diphosphatide dann entsprechend zunehmen sollten. Viel näher liegt die Annahme, dass, wenn eine Schädlichkeit vermindernd auf einen solchen Körper einwirkt, auch die ganze Klasse wenig resistent gegen diese sein wird, jedenfalls aber keine compensatorische Zunahme eintreten wird. Eine solche wäre ja auch nur durch Lipoidtransport denkbar, und zwar müsste er so gross sein, dass dadurch nicht nur der Verlust der an Ort und Stelle zugrunde gehenden Phosphatide ersetzt, sondern dass er sogar übercompensiert würde. Dieses ist nun eine sehr unwahrscheinliche Annahme.

Um noch einen etwas vollständigeren Ueberblick über die Gesamtfettsubstanzen zu erhalten, sind in die Tabellen nach dem Vorgang von Kumagava und Suto (Biochem. Zeitschr., Bd. 8, S. 237) die Gesamtlipoide in einer Columne reconstruiert worden. Zu diesem Zwecke wird angenommen, dass alle Phosphatide aus Distearyllecithin und alle Fettsäuren als neutrales Oleo-palmito-stearat sich finden. Die Berechnung besteht dann darin, dass man die dem Lecithin entsprechenden Fettsäuren durch Multiplikation mit 0,7039 ermittelt und den hieraus durch Subtraktion von den Gesamtfettsäuren erhaltenen Wert durch Multiplikatton mit 1,046 auf Neutralfett berechnet. Dieses Produkt addiert zu dem Lecithin und Unverseifbaren, gibt dann als Summe die Gesamtlipoide.

Zur Erklärung der Stickstoffbestimmungen sei noch bemerkt, dass dieselben, wo irgend angängig, an der Trockensubstanz ausgeführt wurden. Im Laufe der Arbeit musste allerdings wiederholt die lufttrockene Substanz und bei sehr fettreichen Organen sowie solchen, wo die Werte Unstimmigkeiten zeigten, auf die entfettete Trockensubstanz zurückgegriffen werden, was in den Protokollen jedesmal besonders bemerkt ist. In letzterem Falle sind die Werte für die fetthaltige Trockensubstanz aus den Stickstoffwerten der fettfreien durch Multiplikation mit dem Faktor $\frac{100 - f}{100}$ berechnet worden. Für gewöhnlich ist umgekehrt der Wert für die fettfreie Trockensubstanz aus der fetthaltigen ermittelt worden, hier in analoger Weise durch Multiplikation mit dem Faktor $\frac{100}{100 - f}$, wobei in diesen Formeln f den Gesamtlipoidgehalt bezeichnet. Es dürften wesentliche Bedenken gegen diesen letzteren Berechnungsmodus nicht bestehen, denn, wenn auch die sog. fettfreie Trockensubstanz in Wirklichkeit nicht völlig fettfrei ist, wie das der Vergleich mit den Gesamtlipoiden zeigt, so ist doch andererseits in groben Grenzen eine Uebereinstimmung mit den Werten der Gesamtlipoide vorhanden. Zu beachten ist allerdings, dass die Extraktion der Lipoidstoffe keine vollständige ist und dass in die Aetherextrakte N-haltige Substanzen hineingehen, die einen weit höheren N-Gehalt als die Phosphatide aufweisen. Bei Bewertung dieser ganzen Berechnungen darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass es sich bei den Lipoiden nur um ein theoretisch gewähltes Aequivalentbild der in den Organen wirklich vorhandenen Lipoidsubstanzen handelt, welches das Vorkommen von Diphosphatiden, Cholesterinestern, freien Fettsäuren und anderes nicht berücksichtigt.

Im allgemeinen sind bei den Fettbestimmungen und bei den Bestimmungen der Trockensubstanz fast durchweg Parallelbestimmungen vorgenommen worden. Nur in den Fällen, wo bei Herz und Nieren die erhaltene lufttrockene Substanz eine sehr geringe war (5—8 g), wurde, da es darauf ankam, alle Analysen durchzuführen, für diese Bestimmungen von Parallelen abgesehen. Nicht möglich war es dagegen aus rein äusseren Gründen die Parallelextraktionen der Organe vorzunehmen. Lediglich



bei der eigentlichen Phosphorbestimmung wurde mit Parallelbestimmungen gearbeitet. Der feuchte Brei ganzer Organe ist in der Regel auf 0,1 g, die lufttrockenen und kleinere Mengen der feuchten Organe auf 0,01 g genau abgewogen worden, im übrigen beträgt die Genauigkeit der Wägung 0,0001 g, wie allgemein bei analytischen Zwecken üblich ist.

Normaltiere.

Um genau unter denselben Bedingungen und nach derselben Methode gewonnene Vergleichswerte zu schaffen sind neben den Hunden, die zu den eigentlichen Versuchen verwandt worden sind, eine Anzahl normaler Hunde in derselben Weise analysiert worden. Dies schien um so notwendiger, als wohl hier und da in der Literatur sich Werte finden, die nach ähnlichen Methoden gewonnen worden sind, jedoch nirgends findet sich eine systematische Uebersicht, ähnlich der hier gegebenen. Soweit andere Autoren, und das gilt für die meisten der hier angeführten Zahlen, nicht nach denselben oder ähnlichen Methoden gearbeitet haben, lässt sich nur ein ungefährer Vergleich anstellen. Um die Fehler, die aus der Trockensubstanzbestimmung resultieren könnten, auszuschalten, sind bei den Tabellen der Normaltiere neben den Werten für die Trockensubstanz für Maximum, Minimum und Mittel auch diejenigen Werte angegeben, die aus den für die Trockensubstanz gewonnenen, bei Berechnung auf die feuchte Substanz resultieren. Das Mittel entspricht dem arithmetischen der gewonnenen Versuchsresultate, das Maximum und Minimum der natürlichen Substanz, dem reellen, d. h. demjenigen, das wirklich in den Versuchen vorhanden ist, und nicht etwa lediglich dem aus den entsprechenden Zahlen der Trockensubstanz berechneten.

Normalzahlen anderer Autoren.

Was zunächst die in der Literatur niedergelegten Werte anlangt, so finden sich meines Wissens keine systematische Analysen der inneren Organe des Hundes bei ein und demselben Autor. So hat z. B. König (Die menschlichen Nahrungs- und Genussmittel, Berlin 1893, Bd. 2, S. 133, s. oben) den Hund nicht berücksichtigt. Indessen finden sich in seinen Tabellen Angaben über die mittlere Zusammensetzung der Organe verschiedener Tiere, die einen ungefähren Anhaltspunkt für die vorliegenden Bestimmungen geben können. So ergibt sich für die Leber ein Mittel von 71,55 pCt. Wasser, 11,20 pCt. Stickstoff, 12,82 pCt. Fett in der Trockensubstanz. Hierbei sind beträchtliche Schwankungen zu verzeichnen. So schwankt der N von 10,72 pCt. der Trockensubstanz beim Hammel bis zu 13,74 pCt. beim Hasen. Ebenso das Fett beim Hasen zwischen 6,03 und 19,42 pCt. beim Rind. Für die Niere gibt ähnlich König (l. c.) 75,55 pCt. Wasser, 12,05 pCt. N und 18,21 pCt. Fett in der Trockensubstanz an. Endlich für das Herz 71,07 pCt. Wasser, 9,82 pCt. N und 34,19 pCt. Fett. In den Analysen bestehen auch bei diesen Organen sehr erhebliche Differenzen. So differiert das Ochsenherz vom Hasenherz um 12 pCt. im Wassergehalt.

Von Hunden hat speziell in neuerer Zeit unter Berücksichtigung ihres Ernährungszustandes Grund (Zeitschr. f. Biol., 1910, Bd. 54, S. 172) eine Anzahl Bestimmungen ausgeführt. Bei seinen Versuchstieren, die unter verschiedenen Ernährungsbedingungen gestanden haben, schwankt



Tabelle I. Normalhunde: Blut.

Tier	Wasser	Trocken-substanz	Petroläther-extrakt	Fettsäuren	Unverseifbares	Aetherextrakt	Aetherlöslicher P		Lecithin		Gesamtlipoide
			in pCt. der Trockensubstanz				In der Trocken-substanz	im Aether-extrakt	In der Trocken-substanz	im Aether-extrakt	
I	78,58	21,42	—	—	—	1,42	0,029	2,29	0,76	53,75	—
II	78,28	21,72	—	—	—	—	0,032	1,85	0,83	48,44	—
III	80,59	19,41	1,95	1,20	0,75	3,04	0,042	1,39	0,94	36,20	2,25
VI (Hunger)	77,45	22,55	1,76	1,27	0,49	2,91	0,060	2,07	1,56	53,91	2,23
IX	78,43	21,57	2,01	1,50	0,51	6,05	0,072	1,18	1,88	30,73	2,58
X	78,60	21,40	2,09	1.68	0,41	5,29	0,073	1,38	1,90	35,94	2,70
Mittel	78,65	21,34	1,95	1,41	0,54	3,74	0,051	1,69	1,31	43,16	2,44
aximum	—	—	2,09	1,68	0,75	6,05	0,073	—	1,90	—	2,70
inimum	—	—	1,76	1,20	0,41	1,42	0,029	—	0,76	—	2,23
Desgleichen auf die natürliche Substanz berechnet:											
ttel	—	—	0,42	0,30	0,12	0,80	0,011	—	0,28	—	0,51
aximum	—	—	0,43	0,36	0,14	1,30	0,06	—	0,35	—	0,58
inimum	—	—	0,38	0,23	0,11	0,30	0,01	—	0,16	—	0,44

Tabelle II. Normalhunde: Leber.

	Wasser	Trocken-substanz	Gesamt-N	Amid-N in pCt. der Trockensubstanz	Amid-N in pCt. des Gesamt-N	Petroläther-extrakt	Fettsäuren	Unverseifbares	Aetherextrakt	Aetherlöslicher P		Lecithin		Gesamtlipoide
						in pCt. d. Trockensubstanz				in der Trocken-substanz	im Aether-extrakt	in der Trocken. substanz	im Aether-extrakt	
ormalbund I	77,13	22,87	10,49	—	—	22,48	20,25	2,23	22,58	0,079	0,35	2,06	9,11	23,96
ormalhund II	73,61	26,39	11,54	—	—	13,88	12,40	1,48	20,15	0,046	0,23	1,20	5,99	24,77
rmalhund III	73,89	26,11	10 60	—	—	24,09	11,50	2,59	—	—	—	—	—	—
rmalhund IV	78,60	21,40	11,91	0,73	6,13	9,13	6.36	2,77	10,64	0,088	0,83	2,16	21,38	9,99
rmalhund V	78,24	21,76	11,26	0,57	5,05	2,97	2,31	0,66	3,65	0,110	1,51	2,87	39,32	3,83
ormalhund VI	73,22	26,78	11,96	0,88	7,37	11,71	10,51	1,20	10,78	0,070	0,65	1,82	16,93	12,68
ormalhund VII	70,91	29,09	12,39	0,57	4,58	13,44	11,87	1,57	15,75	0,170	1,11	4,43	28,91	15,37
ormalhund VIII	75,88	24,12	10,60	0,55	5,21	10,92	9,45	1,47	13,91	0,130	0,95	3,39	24,75	12,25
ttel	75,18	24,82	11.34	0,66	5,66	12.34	10,58	1,75	13,92	0,099	0,80	2,56	20,91	14,63
aximum	78,60	29,09	12,39	0,88	7,37	22,48	20,25	2,77	22,58	0,170	1,51	4,43	39.32	24,77
inimum	70,91	21,40	10,49	0,55	4,58	2,97	2,31	0,66	3,65	0,046	0,23	1,20	5,99	3,83
Desgleichen auf die natürliche Substanz berechnet:														
ittel	—	—	2,82	—	—	3,06	2,63	0,43	3,46	0,0245	—	0,63	—	3,63
aximum	—	—	3,60	—	—	5,15	4,63	0,68	5,32	0,0494	—	1,29	—	6,53
inimum	—	—	2,40	—	—	0,65	0,50	0,14	0,79	0,0121	—	0,32	—	0,83

der Trockengehalt bei der Leber zwischen 23,53 und 28,60, der der Niere zwischen 15,45 und 19,91 pCt. Der N-Gehalt der Trockensubstanz dieser Organe zwischen 10 und 13,09 pCt. bei der Leber und von 11,13 pCt. bis 12,63 pCt. bei der Niere.

Krehl (Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 51, S. 416) findet im menschlichen Herzen zwischen 18,7 pCt. und 21,4 pCt. fester Substanz nach Trocknen bei 100°. Weitere Zahlen verdanken wir besonders Rumpf. Er fand im Durchschnitt bei zum grossen Teil allerdings



Tabelle III. Normalhunde: Herz.

	Wasser	Trockensubstanz	Gesamt-N	Amid-N in pCt. der Trockensubstanz	Amid-N in pCt. des Gesamt-N	Petroläther-extrakt	Fettsäuren	Unverseifbares	Aetherextrakt	Aetherlöslicher P		Lecithin		Gesamtlipoide
										Trocken-substanz	Aether-extrakt	Trocken-substanz	Aether-extrakt	
Normalhund I . . .	73,12	26,88	12,31	—	—	10,94	9,42	1,52	—	—	—	—	—	—
Normalhund II . .	71,37	28,63	—	—	—	21,70	14,76	6,94	28,85	0,12	0,40	3,13	10,41	[illegible]
Normalhund III . .	74,08	25,92	—	—	—	22,21	19,51	2,71	22,64	—	—	—	—	—
Normalhund IV . .	71,58	28,42	12,64	0,66	5,22	24,16	20,26	3,90	21,42	0,12	0,55	3,12	14,30	[illegible]
Normalhund V . .	73,90	22,10	12,58	0,43	4,43	13,01	11,77	1,24	11,96	0,31	2,55	8,07	65,41	[illegible]
Normalhund VI . .	79,47	20,53	12,18	0,55	3,90	11,06	9,11	1,95	12,16	0,31	2,56	8,07	66,67	[illegible]
Normalhund VII . .	71,26	28,74	11,89	0,44	3,84	7,13	5,78	1,35	10,95	0,19	1,69	4,95	44,01	[illegible]
Normalhund VIII .	73,06	26,94	12,62	0,52	4,18	15,46	13,76	1,70	19,30	0,22	1,14	5,73	29,68	[illegible]
Mittel	73,48	26,02	12,37	0,52	4,51	13,05	15,02	2,66	18,18	0,21	1,48	5,50	38,54	[illegible]
Maximum	79,47	28,74	12,64	0,66	5,22	24,16	20,26	6,94	28,85	0,31	2,56	8,07	66,67	[illegible]
Minimum	71,26	20,53	11,89	0,44	3,84	7,13	5,78	1,24	10,95	0,12	0,40	3,12	10,41	[illegible]
Desgleichen auf die natürliche Substanz berechnet:														
Mittel	—	—	3,22	—	—	4,09	3,40	0,69	4,73	0,055	—	1,43	—	[illegible]
Maximum	—	—	3,59	—	—	6,87	5,76	1,98	8,26	0,069	—	1,78	—	[illegible]
Minimum	—	—	2,50	—	—	2,05	1,62	0,27	2,64	0,034	—	0,89	—	[illegible]

Tabelle IV. Normalhunde: Nieren.

Normalhund IV . .	75,09	24,91	11,29	0,38	3,39	12,94	10,26	2,68	14,04	0,23	1,62	5,99	42,19	[illegible]
Normalhund V . .	75,51	24,49	13,07	0,24	1,84	6,02	5,26	0,76	8,40	0,13	1,54	3,99	40,15	[illegible]
Normalhund VI . .	74,89	23,11	13,61	0,46	2,71	16,42	14,02	2,40	17,43	0,24	1,40	6,23	36,46	[illegible]
Normalhund VII . .	75,29	24,71	—	—	—	18,12	15,47	2,65	13,30	0,18	1,32	4,68	34,43	[illegible]
Normalhund VIII. .	80,29	19,71	11,97	0,35	2,93	19,35	17,80	1,55	19,06	0,28	1,48	7,29	38,54	[illegible]
Mittel	76,21	23,38	12,49	0,36	2,72	14,77	12,56	2,01	14,45	0,21	1,27	5,64	38,35	[illegible]
Maximum	80,29	24,91	13,61	0,48	3,39	19,35	17,80	2,68	19,06	0,28	1,62	7,29	42,19	[illegible]
Minimum	74,89	19,71	11,29	0,24	1,84	6,02	5,26	0,76	8,40	0,13	1,32	3,99	43,43	[illegible]
Desgleichen auf die natürliche Substanz berechnet:														
Mittel	—	—	2,92	—	—	3,45	2,94	0,47	3,38	0,049	—	1,32	—	[illegible]
Maximum	—	—	3,20	—	—	4,48	3,82	0,67	4,03	0,057	—	1,53	—	[illegible]
Minimum	—	—	2,36	—	—	1,47	1,29	0,19	2,06	0,032	—	0,98	—	[illegible]

pathologisch veränderten Herzen einen Trockengehalt von 31 pCt., bei der Leber von 19,6 pCt. und bei der Niere von 23,63 pCt. Für die normale Niere schwanken nach Orgler die Trockensubstanzen zwischen 18,7 pCt. und 19,4 pCt. (Virchows Arch., 1904, Bd. 176, S. 413). Bei Heffter (l. c.), der Kaninchenlebern untersucht hat, schwankten die Werte für die Trockensubstanz zwischen 22,8 und 32,4 pCt., für den Hund gibt er 30,2 pCt. an. Aeltere Analysen von Perls (l. c.) geben für die menschliche Leber 23 pCt. Trockensubstanz an. Diesen Zahlen liessen sich noch viele andere anfügen; sie sind natürlich abhängig von dem Modus der Trocknung. Ich habe vorn auseinandergesetzt, dass ein Erhitzen über 60° vermieden worden ist, um eine Zersetzung der Analysensubstanz zu vermeiden.

Diskussion d. erhaltenen Werte.

Natürlich können hierdurch nicht Werte erhalten worden sein, wie durch eine Trocknung bei 100° oder 110°. Im allgemeinen zeigen die Zahlen jedoch eine Uebereinstimmung mit denen der angeführten Autoren.



Für die Leber beträgt der Trockensubstanzgehalt im Mittel 24,82 pCt. gegenüber 28,45 pCt. bei König und 26,09 pCt. bei Grund (Mittel zwischen Maximum und Minimum). Die Rumpfsche Zahl weicht ab. Er fand 19,6 pCt. ebenso Heffter, der 30,2 pCt. für den Hund angibt. Aehnlich steht es mit dem N-Gehalt, der mit 11,34 pCt. dem Königschen Mittel von 11,20 pCt. sowie dem Grundschen mit einem Mittel von 11,19 pCt. nahe kommt. Der Vergleich mit den oben angeführten Daten für die Niere ergibt 23,38 pCt. Trockensubstanz gegen 24,45 pCt. bei König und einem allerdings erheblich niedrigeren Werte bei Grund von 17,38 pCt. und von 19,1 pCt. bei Orgler. Dem gegenüber stehen durchaus ähnliche Werte von Rumpf mit 23,63 pCt. Trockensubstanz für die Menschenniere. Der N-Gehalt beträgt 12,45 pCt. gegen 12,5 pCt. bei König und 11,88 pCt. bei Grund (Mittel). In analoger Weise für das Herz ergab sich 26,02 pCt. Trockensubstanz im Mittel gegen 28,93 pCt. bei König und von 31 pCt. bei Rumpf und 20,1 pCt. bei Krehl im menschlichen Herzen. Ueber den N-Gehalt des Herzmuskels habe ich nur die Tabellen von König heranziehen können. Der N-Gehalt des Herzens schwankt hier in sehr breiten Grenzen von 13,43 pCt. beim Hasen bis zu 9,20 pCt. beim Rind mit einem Mittel von 10,42 pCt. Dem gegenüber beträgt der von mir gefundene Mittelwert 12,37 pCt.

Für das Blut besitzen wir ausführliche Analysen vou Abderhalden (Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1897, Bd. 23, S. 521; ebenda, 1898, Bd. 25, S. 67, sowie Physiol. Chemie, 1906, S. 592). Das Hundeblut enthält nach ihm 18,995 bis 20,799 pCt. Trockensubstanz. Das diesseits gefundene Mittel liegt höher, weil auch Hungertiere berücksichtigt sind, bei denen die feste Substanz des Blutes zunimmt, wie dies Popel (Arch. des sciences biol. St. de Pétersbourg, T. 4, p. 354, cit. nach Hammersten, Physiol. Chemie, 1907, S. 244) nachgewiesen hat. Nach von Noorden beträgt der normale Trockensubstanzgehalt 21,0 bis 22,5 pCt. (Handb. d. Pathol. des Stoffwechsels, Bd. 1, S. 510), diesem nähert sich auch der hier erhaltene Mittelwert mit 21,34 pCt. Der Gehalt an Stickstoff ist beim Blute, da er für die vorliegenden Fragen von geringerem Interesse schien, nicht berücksichtigt worden.

Bezüglich der erhaltenen Werte für die Fettsubstanzen ist es natürlich schwer bei der Verschiedenheit der analytischen Methoden der einzelnen Autoren und dem Ernährungszustande der untersuchten Organe Vergleiche zu ziehen. Es sei hier nur kurz daran erinnert, dass für die Leber Schwankungen von 3,83 bis 24,77 pCt. der Gesamtlipoide zu verzeichnen sind, bei einem Mittelwert von 14,63 pCt. Dem gegenüber weist nach König die Hasenleber 6,03 pCt. Fett und dagegen die des Rindes 19,42 pCt. auf. Die zum Teil etwas höheren Zahlen dürften hier auf der Berechnung als Gesamtlipoide beruhen. Aehnlich liegen die Verhältnisse im Herzen, wo im Mittel 17,46 pCt. Gesamtlipoide gegen 28,06 pCt. (berechnet nach König) bei verschiedenen Säugetieren sich findet. Die Nieren enthielten 16,85 pCt. Gesamtlipoide gegenüber 12,86 pCt. bei Orgler und 18,21 pCt. bei König.

Einen direkten Vergleich lassen nur die Untersuchungen von Nagamichi-Shibata (Bioch. Zeitschr., Bd. 37, S. 399) zu. In den Normal-



oganen wurde im Mittel für die Nieren gefunden 3,45 pCt. Petrolätherextrakt, 2,94 pCt. Fettsäuren und 0,47 pCt. Unverseifbares. Dem gegenüber fand Nagamichi-Shibata bei geringem Fettgehalt 2,033 pCt. Petrolätherextrakt und 0,5204 pCt. Unverseifbares. Für die Leber ergab sich in ähnlicher Weise 3,06 pCt. Petrolätherextrakt und 0,43 pCt. Unverseifbares gegenüber 2,726 pCt. Petrolätherextrakt und 0,6322 pCt. bei Nagamichi-Shibata. Es sind natürlich auch diese Vergleiche nur relative, da es sich bei dem japanischen Verfasser um menschliche Nieren handelt.

Für das Blut beträgt der Gesamtfettgehalt berechnet nach Abderhalden auf das frische Blut 0,45 pCt. bis 0,47 pCt. bei den beiden von ihm untersuchten Hunden. Die hier gefundenen Gesamtlipoide sind mit 0,51 pCt. von den Abderhaldenschen nicht wesentlich verschieden. Die Schwankungen der in die Tabellen aufgenommenen Werte betragen 0,07 pCt. Auch Abderhalden hat bei gleichartigen Tieren eine Differenz von 0,09 pCt. gefunden. Der Lecithingehalt beträgt im Mittel 0,28 pCt. gegenüber den etwas geringeren Werten von etwa 0,20 pCt. bei Abderhaldens Hunden. Bei den einzelnen Tieren sind allerdings nicht unbeträchtliche Differenzen zu verzeichnen. So schwankt der Gehalt an Lecithin zwischen 0,16 und 0,35 pCt. Auch in den Abderhaldenschen Analysen finden sich nicht unbeträchtliche Differenzen zwischen den verschiedenen Tieren. So zwischen Pferd und Hund 0,11 pCt. Das Cholesterin (Unverseifbares) beträgt hier im Mittel 0,11 pCt. gegen 0,0922 pCt. und 0,2198 pCt. bei Abderhaldens Hunde. Auch hier sind erhebliche Differenzen im Gehalte bei den einzelnen Tierarten zu verzeichnen, so zwischen Pferd und Schaf eine solche von 0,16 pCt., bei derselben Tierart um 0,07 pCt. Ganz analog wie dies bei den hier verwandten Hunden der Fall ist (Maximum 0,14, Minimum 0,11 pCt.).

Ganz unregelmässig sind naturgemäss die Werte für das eigentliche Gesamtfett im Blute, je nach der Art der Methodik. In neuerer Zeit ist eine Zusammenstellung der für das Blut erhaltenen Werte von Leonie Lattes gemacht worden (Arch. f. exper. Pathol. und Pharm., 1911, Bd. 66, S. 132). So gibt Méhul (cit. nach Lattes) im Hundeblut 2 pCt. und Engelhardt 0,10 pCt. an gegen 0,37—0,40 pCt. bei Abderhalden. Aus diesen Zahlen erhellt zur Genüge, dass man nur mit derselben Methodik gewonnene mit einander einigermassen vergleichen kann, zum mindesten muss die Methodik einigermassen ähnlich sein. Ausser den oben angeführten Werten von Abderhalden sei daher noch auf folgende neuere Daten hingewiesen. Kumagava und Kaneda (cit. nach Lattes, Mitt. d. med. Facultät der Kaiserl. Japan. Universität Tokio, 1895, Bd. 3, S. 11) fanden 0,2 pCt., Engelhardt (Deutsches Arch. f. klin. Med., 1901, Bd. 70, S. 183) fand 0,101 pCt. bis 0,27 pCt., endlich Reicher (Zeitschr. f. klin. Med., 1908, Bd. 65, S. 235) fand 0,343 pCt. bis 0,595 pCt. Lattes selbst hat im Mittel in Prozenten frischen Normalblutes im venösen 0,3823, im arteriellen 0,3568 pCt. Petrolätherextrakt gefunden. Das hier gefundene Mittel nähert sich den Werten von Lattes mit 0,42 pCt. Die Grenzen sind nicht weiter, bei Lattes betragen sie zwischen 0,428 pCt. und 0,3006 pCt. gegenüber 0,43 und



0,38 pCt. Jedenfalls zeigen diese Zahlen, dass die normale Breite doch eine ziemlich erhebliche ist.

Soweit überhaupt von einer Uebereinstimmung die Rede sein kann, kann wohl gesagt werden, dass die hier gefundenen Werte von denen anderer Autoren unter ähnlichen Bedingungen nicht wesentlich abweichen und jedenfalls die Basis für Vergleiche geben können. Weiterhin geht auch soviel daraus hervor, dass ein grober Parallelismus der auf verschiedene Art gewonnenen Fettsubstanzwerte (Aetherextrakt, Petrolätherextrakt nach Kumagava, Berechnung der Gesamtlipoide) besteht.

Kriterien für die Beurteilung.

Wassergehalt.

Die Beurteilung der pathologischen Befunde macht in verschiedener Richtung Schwierigkeiten. Was zunächst den Gehalt an Wasser bzw. festen Bestandteilen angeht, so ist derselbe gewiss einerseits abhängig von einer Einschmelzung fester Bestandteile (Eiweiss, Fette, Kohlehydrate), andererseits wird ein Organ, dessen parenchymatöse Teile z. B., wie bei der acuten gelben Leberatrophie zu Grunde gehen, in toto an sich kleiner, ohne dass es nötig ist, dass für diesen Zweck sich das Verhältnis von Wasser zu den festen Bestandteilen verschiebt. Weiterhin kommt in Betracht, dass ein Organ, ohne dass die festen Bestandteile desselben an sich eine Verminderung erfahren, relativ (d. h. in seinem Prozentgehalt) dadurch wasserreicher werden kann, dass in Agone oder bei Zuständen der Herzschwäche, wie sie das terminale Stadium aller länger dauernden Krankheiten, also auch subacute Vergiftungen zu Folge hat, es zu einem mehr oder minder grossen Oedem bzw. zum mindesten zu einer venösen Stase der inneren Organe mit Vermehrung ihres Wasser- bzw. Blutgehaltes und dadurch zu einer scheinbaren Reduction der Trockensubstanz kommen kann.

Hierzu treten praktische Schwierigkeiten. Die Organe wurden erst durch gründliches Abspülen mit physiologischer Kochsalzlösung vom anhaftenden Blut befreit; von einer Durchspülung war aus den oben erörterten Gründen Abstand genommen worden. Nun lässt sich die Kochsalzlösung nicht mehr quantitativ aus dem Organ entfernen, worin bereits ein weiterer Fehler für die Trockensubstanzbestimmung gelegen ist. Gemindert wird dieser Versuchsfehler zum kleinen Teil durch Nebenumstände, wie den beim Zerschneiden und Mahlen kaum völlig vermeidbaren Flüssigkeitsverlust. Endlich kommt die Schwierigkeit hinzu, sehr fettreiche Organe im Exsiccator völlig zu trocknen. Die Umstände, die mich bewogen haben, lediglich mich auf die Trocknung im Exsiccator zu beschränken, sind oben dargelegt. Die so erhaltenen Zahlen können somit nur als Vergleichs-, nicht als absolute Werte Anspruch auf Geltung haben.

N-Gehalt.

Was den Stickstoffgehalt angeht, so unterliegt er, wie aus den Tabellen für die Normaltiere hervorgeht, an sich gewissen Schwankungen. Aus seiner Abnahme in der Trockensubstanz auf eine Verminderung des Eiweisses zu schliessen, geht nur in solchen Fällen an, wo nicht etwa eine entsprechende Vermehrung anderer Bestandteile, z. B. des Fettes zustande gekommen ist. Im allgemeinen geht jedoch aus den Tabellen



für die Normalhunde hervor, dass Lebern mit hohem Fettgehalt, soweit sie von normalen Tieren stammten, keine wesentliche Erniedrigung des Stickstoffgehalts zeigten, dagegen meist eine geringe Erhöhung der Trockensubstanz erkennen liessen. Wie überdies die in den Protokollen angeführten Zahlen der lipoidfreien Substanz zeigen, ergibt sich in bezug auf den Gesamt-N-Gehalt derselben kein wesentlicher Unterschied gegenüber den normalen. Der Amid-N der Nieren hat etwas niedrigere Werte, als sie Orgler angibt, für die anderen Organe habe ich keine entsprechenden Angaben in der Literatur gefunden. Dies liegt wohl zweifellos daran, dass hier die Säureamide durch Alkoholäther extrahiert worden sind, wie dies oben geschildert ist. Aus diesem Grunde wird man bei den oben erwähnten Mängeln des Verfahrens daher nur aus ganz groben Unterschieden in den erhaltenen Werten Schlüsse zu ziehen berechtigt sein.

Fettgehalt. Alle die hier bei der Beurteilung der Trockenbestimmung und des N-Gehalts in Betracht kommenden Momente fallen naturgemäss auch für die hier im Vordergrunde zur Diskussion stehende Frage des Fettgehalts und der Verteilung der drei grossen Componenten der Lipoidsubstanzen, Fettsäuren, Cholesterin, Phosphatide ins Gewicht. Hierzu kommt noch mancherlei Anderes, was die Beantwortung der hier vorliegenden Fragen erschwert. In erster Linie handelt es sich um die Fettwanderung aus dem Unterhautfettgewebe und consecutive Infiltration der inneren Organe, die vor allem durch die Rosenfeldschen Arbeiten einwandfrei sichergestellt ist. Die Stärke der Infiltration wird einmal abhängig sein von dem Ernährungszustande und den Fettreserven bei Beginn des Versuches, des weiteren von der Menge und der Art der aufgenommenen Nahrung, von der Dauer des Versuchs und von der Schädigung der parenchymatösen Organe durch das verabfolgte Gift. Alle diese Faktoren sind nun natürlich an sich verschieden und hängen von Umständen ab, die man selbst bei vorsichtigem Vorgehen nicht in der Hand hat, wie z. B. die individuelle Empfindlichkeit, der Ernährungszustand beim Beginn der Versuche, die Menge der aufgenommenen Nahrung, die durchweg bei kranken Tieren eine unregelmässigere sein wird. Ferner kann eine Vermehrung der Lipoidstoffe, zumal der Leber, dadurch bedingt werden, dass die Fettsubstanzen der Blutgifte zugrundegehender Erythrocyten in der Leber als totes Material liegen bleiben, das der Organismus infolge der Vergiftung nicht mehr fortzuschaffen oder zu oxydieren imstande ist. Endlich käme noch die Frage der verschiedenen Zusammensetzung des Organ- und Depotfettes hier in Betracht. Da aus der Literatur mit Sicherheit hervorgeht, dass das Organfett von dem der Depots unter normalen Bedingungen bezüglich verschieden ist, dass jedoch die Fettarten der einzelnen Organe einander ähnlich sind und auch wesentliche Differenzen aus den Tabellen der untersuchten Tiere ersichtlich waren, so wurde angenommen, dass normale Organe im wesentlichen eine gleichmässige Breite in den Schwankungen der Lipoide aufweisen. Es konnte daher eine Untersuchung des Depotfettes zunächst hier entbehrt werden, zumal aus äusseren Gründen eine solche die angestellten Untersuchungen noch mehr compliciert und bei der grossen Zahl der zu

gleicher Zeit auszuführenden Analysen kaum mehr zu bewältigen, geschweige denn systematisch durchführbar gewesen wäre. Für die Beurteilung des Phophatidgehalts geht aus dem Gesagten hervor, dass nicht die absolute Erhöhung bzw. Erniedrigung des auf die Trockensubstanz bezogenen Prozentgehaltes ohne weiteres Auskunft darüber geben kann, ab normale Verhältnisse vorliegen oder nicht. Man wird den Gehalt des Lipoidextraktes an Phosphatiden, sowie den Gesamtfettgehalt des Organs hierfür noch in Betracht ziehen müssen.

Es ist anzunehmen, dass der procentuale Phosphatidgehalt des Lipoidextraktes bei normaler Zusammensetzung des Organfettes annähernd innerhalb gewisser Grenzen schwankt. Ist derselbe vermindert, so kann es sich einmal um einen abnormen Abbau der Phosphatide des Drüsenparenchyms handeln. Oder es können andere Lipoidsubstanzen von aussen eingeschwemmt sein (Fettsäuren, Cholesterin), so dass lediglich durch deren Zunahme eine relative Abnahme der Phosphatide bedingt ist. Trotzdem wird man in solchen Fällen an einen abnormen Abbau dieser Substanzen denken müssen, weil anzunehmen ist, dass bei dem Vorgange der Fettwanderung nicht lediglich Fette und Cholesterin aus den Fettdepots eingeschwemmt werden, sondern dass auch die Phosphatide in dem Masse, als sie Anteil haben an der Menge des Reservefettes, auch teilnehmen an der Fettwanderung.

Eine Vermehrung der Phosphatide kann zustande kommen, wenn mehr Phosphatide eingeschwemmt werden in das Organ, als in demselben abgebaut werden, z. B. könnte man sich teleologisch dies vorstellen in Fällen, in denen der Organismus an Ort und Stelle des Lecithins bedarf, wie dies namentlich für die Immunitätsreaktionen in Betracht kommt. Ferner kann eine solche da zustande kommen, wo an Ort und Stelle Blutkörperchen zugrunde gehen (Leber). Die Möglichkeit endlich einer relativen Vermehrung durch geringeren Abbau der Phosphatide als der übrigen Lipoide ist bei allem, was wir chemisch über die Phosphatide und deren leichte Zersetzlichkeit wissen, kaum anzunehmen und noch weiter weniger wahrscheinlich, als die oben erwähnte Möglichkeit der Einschwemmung von Phosphatiden in einem abnorm hohen Verhältnis, ohne dass hierzu ein besonderer biologischer Grund vorläge.

Phosphorvergiftung.

Phosphorvergiftung und degenerative Verfettung.

Mit Rücksicht auf die klassische Rolle, die die Phosphorvergiftung in der Literatur, namentlich bei der Discussion der Voit-Pettenkoferschen Lehre von der Fettbildung aus Eiweiss, geführt hat, sind mit diesem Stoffe einige Versuche unternommen worden, obwohl der Phosphor als eigentliches Blutgift nicht zu betrachten ist. Für die hier vorliegende Frage der Verfettung seien nur einige der wichtigsten Arbeiten hier angeführt. Der erste, der gegen die Voit-Pettenkofersche Theorie polemisierte, war Lebedeff (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., 1883, Bd. 31, S. 11). Er konnte feststellen, dass das Fett der Phosphorleber relativ ebenso viel Oelsäure, Fett und Triglycerid enthielt wie die Normalleber. Pflüger (Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 51, S. 229; Bd. 52, S. 1) selbst

hat dann die Versuche einer eingehenden Kritik unterzogen, gegen die Einwendungen kaum zu erheben sind. Er wies auch darauf hin, dass Leo (l. c.), der ein geringes Plus an Fett in den Lebern von Phosphorfröschen nachweisen konnte, mit Recht die Eventualität einer Entstehung dieses Fettes aus Kohlehydraten in Betracht gezogen hatte. Trotzdem wurde stets wieder die Behauptung aufgestellt, dass zum mindesten ein Plus an Fett bei der P-Vergiftung in der Leber sich fände; es sei hier nur auf die Arbeit von Polimanti (Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 95, S. 345) hingewiesen. Neuerdings hat Leo seinen früheren Gedanken wieder aufgegriffen und versucht, bei aseptischer Digestion des überlebenden Organes sowie bei Durchleitung von Phosphorwasser durch dasselbe eine Neubildung von Fett nachzuweisen, allerdings ohne eindeutiges Resultat (cfr. Leo, Biochem. Zeitschr., 1913, Bd. 48, S. 296; Derselbe und Truschennikoff, Ebendas., S. 302 sowie Derselbe und Bachem, Ebendas., S. 313). Im Hinblick auf diese Untersuchungen liegt doch, wie man sich auch zu der Frage der Herkunft der Fettsubstanzen stellen mag, der Gedanke nahe, dass die Fettsubstanzen nicht ohne Schädigung davon kommen werden, wenn, wie wir ja wissen, das Eiweiss in erheblicher Menge geschädigt bzw. abgebaut wird. Hierauf weist zunächst der Stoffwechsel hin mit dem Auftreten von Tyrosin, Leucin und anderer Aminosäuren (Aberhalden und Barker, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 42, S. 524), sowie durchaus ähnlicher Befunde in der Phosphorleber selbst, so schon das Steigen des Wassergehaltes und das Sinken der N-Menge, wie es von Stark (Deutsches Arch. f. klin. Med., 1884, Bd. 35) festgestellt hat. Hierher gehören ferner Untersuchungen von Wakeman (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 44, S. 335), der das Absinken der Hexonbasen feststellen konnte (cfr. hierzu auch Wakeman und Soave, Berl. klin. Wochenschr., 1904, S. 1067). Endlich die Versuche von Jakoby (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 30, S. 149 und 174), der in derselben Tyrosin sowie die Beschleunigung der Autolyse durch die P-Vergiftung nachweisen konnte. Für die Fettsubstanzen sind die Angaben nicht in dem Masse übereinstimmend. Bezüglich des Gesamtfettes sei hier bemerkt, dass nach Athanasiu (Pflügers Arch., Bd. 74, S. 111) bei mit Phosphor vergifteten Fröschen sowohl eine Zunahme des Leberfettes, jedoch keine solche des Gesamtkörperfettes nachweisbar war. Rosenfeld (Allgem. med. Zentralbl., Sitzungsber. der Schles. Ges. f. vaterl. Kultur, 19. Okt. 1900) hat auf Grund seiner bekannten Versuche in Verbindung mit den oben citierten Experimenten von Leo und Athanasiu den ganzen Vorgang bei der P-Vergiftung als Fetttransport aufgefasst. So viel ist zuzugeben, dass die Gesamtfettmenge bei der P-Vergiftung nicht zunimmt, wie dies Kraus und Sommer durch Analyse von Mäusen (Hofmeisters Beitr. z. pathol. Physiol., 1901, Bd. 2, S. 86) eindeutig gezeigt haben, und wie dies auch aus den neuerdings unternommenen Versuchen von Nagamichi Shibata (Biochem. Zeitschr., Bd. 37, S. 345) mit Sicherheit hervorgeht. Man wird aber auch andererseits zugeben müssen, dass, wie z. T. schon früher ausgeführt, die Ueberfütterungsversuche mit artfremdem Fett (Rosenfeld) in vieler Hinsicht nicht geeignet waren, der Lösung dieser Frage näher zu kommen. Aber auch die Bestimmung der Gesamtfettmenge des



Körpers kann hierfür keinen unanfechtbaren Beweis liefern. Denn es ist wohl möglich, dass, da bei der P-Vergiftung in den am meisten geschädigten Organen das Fett unzersetzt liegen bleibt, während an anderen funktionell minder lädierten Orten des Organismus, zumal bei der Steigerung des Gesamtstoffwechsels grössere Mengen Fett verbraucht werden, der Gesamtfettgehalt des Körpers an sich nicht wesentlich zu schwanken braucht. Ueber die qualitative Zusammensetzung des Fettes vergifteter Tiere sind die Ansichten jedenfalls divergierend.

Der erste, der einen wesentlichen qualitativen Abbau des Fettes zu constatieren glaubte, war Heffter. Er fand in der Trockensubstanz P-vergifteter Tiere im Mittel 5,20 pCt. Lecithin gegenüber 7,80 pCt. bei den Normaltieren. Diese Befunde sind nicht durchweg bestätigt worden. So konnte Lusena (Lo sperimentale, Vol. LVII, p. 29—46, cit. nach Maly, Jahresb., 1904, Bd. 33, S. 90) bei Untersuchung von Leber, Niere und Herz P-vergifteter Tiere keinen deutlichen Unterschied constatieren, er fand sogar bei Herz und Leber ein Plus an Lecithin. Dass die Frage nicht so einfach liegt, geht aus einer Studie von Carbone (Arch. ital. de biol., Vol. XXVI, p. 279, cit. nach Maly, Jahresb., 1897, Bd. 26) hervor, der zuerst eine Abnahme, späterhin eine Zunahme des Lecithins feststellte. Dieses an sich paradoxe Verhalten könnte z. B. dadurch erklärt werden, dass vor Einsetzen der Lipoidinfiltration zunächst durch Phosphorwirkung eine Lecithinabnahme bedingt wird, dass es dann weiterhin infolge Einwanderung von Lipoidstoffen in das degenerierte Organ zu einer scheinbaren Zunahme kommen kann und dass erst terminal mit dem Fortschreiten der Vergiftung ein nach aussen hin sich documentierender Abbau der Phosphatide eintritt, vorausgesetzt, dass es gelingt, das Versuchstier so lange am Leben zu erhalten, bis dass eine Ergänzung der Organlipoide aus Transportmaterial infolge Erschöpfung der Depots durch die Intoxikation nicht mehr stattfinden kann. Es kann sehr wohl das Tier vor diesem Zeitpunkt zugrunde gehen, denn die Schädigung durch den Phosphor ist nach Harnack (Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 9) zunächst als eine örtliche, durch ein Zugrundegehen der Parenchymzellen bedingte, denkbar, der erst die fettige Degeneration folgt. Aus diesen Ausführungen resultiert, dass der negative Befund nichts gegen das Bestehen eines Abbaus des Lecithins bei der Phosphorvergiftung beweist, dass dagegen der positive wohl einen Beweis hierfür darstellt. Was hier für die P-Vergiftung auseinandergesetzt ist — und deshalb ist auf diesen Punkt hier etwas ausführlicher eingegangen — gilt mehr oder minder für alle derartigen pathologischen Prozesse. Nun kommt jedoch hinzu, dass wir gewisse Anhaltspunkte dafür kennen, dass die Lipoide bei der Vergiftung sich qualitativ anders verhalten als die normalen. So hat z. B. Woltke (Inaug.-Diss., Moskau 1901, cit. nach Maly, Jahresb., 1902, Bd. 31, S. 77) neben negativen Resultaten in einem Falle eine Erhöhung der Jodzahl bei der P-Vergiftung gefunden. Schon Dastre und Morat (Sem. méd. de Paris, 1879, p. 372) glaubten bei P-Vergiftung ein andersartiges Fett vor sich zu haben, das sie auf Grund des polarimetrischen Verhaltens und des Zurückbleibens eines sauren Rückstandes nach Verbrennen auf dem Platinblech für Lecithin ansprachen. Auch die Waldvogelschen Unter-



suchungen (Virchows Arch., 1904, Bd. 177, S. 118), der eine Zunahme der ätherunlöslichen, alkohollöslichen Substanzen bei der P-Vergiftung sowohl wie bei der Autolyse gefunden hat.

Als Blutgift im eigentlichen Sinne kann man den Phosphor nicht bezeichnen, wenn auch frühere Untersucher durch P-Gaben eine Anämie hervorrufen konnten (Fränkel u. Röhmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1891, Bd. 4, S. 439), so stehen dem neuere Befunde entgegen. So konnte schon Tausigk (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., 1892, Bd. 20, S. 161) bei Menschen und Kaninchen keine Anämie feststellen, ja Jacksch (Deutsche med. Wochenschr., 1893, S. 10) fand sogar eine Hyperglobulie, eine Beobachtung, die von Pisarski (Deutsches Arch. f. klin. Med., 1908, Bd. 91, S. 287) bestätigt werden konnte, ebenso wie von anderen Untersuchern (Hess und Saxl, l. c.), z. T. mag dies darauf beruhen, dass sich die Erythrocyten verschiedener Tierspecies gegen Phosphor different verhalten, eine Möglichkeit, auf die z. B. auch nach Kobert (Pharmakol., Nr. 2, S. 289, publ. in Göbersdorfer, Veröffentlichung, 1898, Bd. 2, S. 143) nachweisen konnte, hindeutet. Bei Hunden, die hier in Betracht kommen, könnten lediglich die durch den Icterus ins Blut gelangenden Gallensäuren in geringem Grade hämolytisch wirken.

Diese trotz der vielfachen Versuche keineswegs klare Sachlage liessen einige weitere Experimente, namentlich in Zusammenhang mit den weiterhin angestellten, wünschenswert erscheinen.

Besprechung der Versuchsresultate

Ich lasse hier zunächst die Versuche folgen und gebe gleichzeitig die Resultate. Bei Hund I und III handelt es sich um eine subacute, bei Hund II um eine chronische P-Vergiftung.

Durch den Phosphor wurde in allen 3 Fällen ein mässiger Grad von Anämie erreicht. Jedoch war das Blutbild in keinem Falle irgendwie morphologisch verändert. Die Sektion zeigte überall die bekannten Erscheinungen, Icterus von verschiedener Intensität, parenchymatöse Organdegeneration. In Fall I und III, wo die Beobachtungszeit etwa 9 Wochen betrug, waren die Erscheinungen intensivere. Beide Male zeigte sich das typische Bild der Phosphorleber. Anders in Fall II. Hier war bei allmählicher Vergiftung die Verfettung der Leber lange nicht so ausgesprochen. Die Nieren, welche mikroskopisch nur in Fall II und III untersucht wurden, zeigten nur im letzten Falle geringe Verfettung. Auffällig ist zunächst bei Betrachtung des Blutes in allen Fällen ein Ansteigen des Wassergehalts auf 87,12 pCt. (Fall III), 86,48 pCt. (Fall II), 84,32 pCt. (Fall I) und das entsprechende Absinken der Trockensubstanz. Weiterhin zeigt sich eine Vermehrung der Gesamtlipoide, die ziemlich gleichmässig in allen 3 Fällen zwischen 5,49—4,95 pCt. der Trockensubstanz beträgt. Den höchsten Anteil an dieser Vermehrung tragen in Fall I und II Fettsäuren und Unverseifbares gemeinsam, während die Lecithinwerte sich der oberen Grenze der Norm nähern (1,48 bis 2,86 pCt.). In Fall III ist allerdings ein Rückgang des Unverseifbaren auf 0,37 pCt. zu verzeichnen. Diese Zahlen zeigen, dass ein starker Fetttransport bei diesen Tieren von den Unterhautfettdepots nach den inneren Organen zu stattfindet, und dass an diesem Transport in erster Linie die Fettsäuren mit 3,97—4,28 pCt. der Trockensubstanz beteiligt

Tabelle V. Pathologische Hunde: Blut.

	Wasser	Trocken-substanz	Petroläther-extrakt	Fettsäuren	Unverseifbares	Aetherextrakt	Aetherlöslicher P: Trocken-substanz	Aetherlöslicher P: Aether-extrakt	Lecithin: Trocken-substanz	Lecithin: Aether-extrakt	Gesamtlipoide
…phorhund I	84,32	15,68	3,97	2,77	1,20	3,95	0,057	1,46	1,48	38,02	4,49
…phorhund II	86,48	13.52	4,19	2,30	1.89	3,76	0.061	1,63	1,59	42,50	4,71
…phorhund III	87,12	12,88	4,28	3,91	0,37	3,64	0.071	1,96	1,86	51,04	4,95
…benzolhund I	80,02	19,98	2,86	1,98	0,88	2,71	0.065	2,41	1,69	62,76	3,40
…benzolhund II	86,82	13,18	—	—	—	3,29	0,089	0,27	2,32	70,31	—
…benzolhund III	85,73	14,27	4,24	3,10	1,14	4,04	0,049	1,20	1,28	31,25	2,67
…wasserstoffhund I	84,71	15,29	2,62	1,99	0,63	—	—	—	—	—	—
…inhund I	82,72	17,28	—	—	—	1,53	0,047	1,04	1,22	27,88	4,52
…hund II	87,51	12,49	—	—	—	5,02	0,023	0,44	0,56	11,75	5,02
…lendiaminhund I	87,19	12,81	—	—	—	4.50	0,063	1,40	1,64	36,46	4,50
…nasykhund I	82,92	17.08	5,66	4.13	1,53	7,19	0,13	1,85	3.39	49,18	6,74
…hund	80,24	19,76	5,33	4.69	0,64	4,64	0,14	3,06	3,65	79,69	6,51

Tabelle VI. Pathologische Hunde: Leber.

	Wasser	Trocken-substanz	Gesamt-N	Amid-N in pCt. der Trockensubstanz	Amid-N in pCt. des Gesamt-N	Petroläther-extrakt	Fettsäuren	Unverseifbares	Aetherextrakt	Aetherlöslicher P: Trocken-substanz	Aetherlöslicher P: Aether-extrakt	Lecithin: Trocken-substanz	Lecithin: Aether-extrakt	Gesamtlipoide
…sphorhund I	78,54	21,46	4.64	—	—	53,98	44,16	9,82	66,10	0,138	0,208	3.59	5,42	58,00
…sphorhund II	76,88	23,12	11,99	0.77	6,41	16,48	12,20	3,98	20,95	0,32	1,50	8,30	39,06	17,28
…sphorhund III	75,29	24,71	9,97	0,64	6,43	30.89	28,97	1,92	34,14	0.24	0,70	6,25	18,23	33,87
…benzolhund I	77,08	22,92	10,83	0,65	6,04	24,49	22.76	1,73	23,25	0,24	1,02	6.25	26,56	26,34
…benzolhund II	78.79	21.21	11,43	0,46	5,61	10,73	7,77	2,96	11,16	0,16	1,42	4,17	36,98	12,18
…benzolhund III	80,47	19,53	11,10	0,49	4,93	19,28	16,91	2,37	16,53	0,19	1,45	4,95	29,48	21,38
…wasserstoffhd. I	77,86	24,14	11,80	0.60	5.12	14,09	13,15	0.89	—	—	—	—	—	—
…wasserstoffhd. II	77,56	22,44	13,18	0,70	5.34	13,42	10,53	0,89	15,18	0,13	0,87	3.40	22,66	12,00
…lhund I	75,00	25,00	2,28	0.14	6,04	77,73	73,28	4,45	77,08	0,24	0,31	6,25	8,07	82,75
…hund II	79,78	20,22	6.97	0.55	7.81	42,70	39,74	2,96	47.41	0,090	0,19	2,34	4,95	45,14
…inhund I	72,26	27,74	9,35	0,56	5.97	26,49	23,03	3,46	27,40	0.24	0,90	6,25	23,44	29,20
…nhund II	75.19	26,81	12.47	0,65	5,20	16.13	14.45	1.68	20.46	0,082	0,40	2,14	10,42	17,31
…lenhund I	73.57	26.43	12,34	0,54	4.35	24,25	20,55	3,70	20.49	0.027	0,13	0,70	3,43	25.38
…lenhund II	81,31	18,69	12.34	0,71	5,73	11,29	10,11	1,10	11,71	0,15	1,26	3.91	32,81	12,71
…lenhund III	80,37	19.63	—	—	—	15,67	13,67	2.00	16,53	0.015	0,91	0,39	23,75	16,41
…nosykhund	71,93	28,07	10,32	—	—	18,39	16,46	1,93	20,79	0,15	0,72	3,91	18,75	20,18
Torhund	75,09	24,91	11,27	0,61	5,45	23,96	23,03	0,93	21,29	0,20	1,33	7,29	35,45	26,94

sind, dass in 2 Fällen auch das Unverseifbare das gleiche Phänomen zeigt, und dass die Phosphatidwerte sich an der oberen Grenze der Norm bewegen. Es dürfte dieses Verhalten so zu erklären sein, dass das Depotfett an sich phosphatidärmer ist als das normale Blut, so dass bei eintretendem Fetttransport der procentuale Anteil der Phosphatide, der normalerweise von den Gesamtlipoiden 50 pCt. und mehr beträgt, auf etwa 30 pCt. trotz einer absoluten, durch Fetttransport bedingten Zunahme derselben absinkt. In ähnlicher Weise hat Lattes eine Erhöhung des Blutfettesbis 0,592 pCt. feststellen können, ein Wert, der allerdings sehr weit



Tabelle VII. Pathologische Hunde: Herz.

	Wasser	Trocken-substanz	Gesamt-N	Amid-N in pCt. der Trockensubstanz	Amid-N in pCt. des Gesamt-N	Petroläther-extrakt	Fettsäuren	Unverseifbares	Aetherextrakt	Aetherlöslicher P		Lecithin		Gesamtlipoide
										Trocken-substanz	Aether-extrakt	Trocken-substanz	Aether-extrakt	
Phosphorhund I . .	78,20	21,80	—	—	—	24,78	21,12	3,66	16,09	0,12	0,75	3,13	19,53	[illegible]
Phosphorhund II . .	72,90	27,90	12,51	0,69	5,44	11,56	6,69	4,87	13,46	0,22	1,61	5,73	41.93	[illegible]
Phosphorhund III. .	80,74	19,26	12,44	0,76	6,12	11,85	10.66	1,19	14,40	0,16	1,14	4.17	29.69	[illegible]
Nitrobenzolhund I .	76,59	23,41	11,33	0,45	3,69	18,17	13,70	4,47	16,56	0,11	0.63	2,87	16.37	[illegible]
Nitrobenzolhund II .	80.54	19,46	9.20	0.44	4,80	28,03	15,54	12,49	20.89	0,42	1,99	10,94	51.82	[illegible]
Nitrobenzolhund III .	76,20	23,80	11,72	0,68	6,06	11,51	10,58	0,93	16,58	0,36	2,18	9.38	56.89	[illegible]
Arsenwasserstoffhd.II	77,27	22,73	13,49	0,69	5,13	10,20	8,85	1,35	10,61	0,27	2,56	7,03	66.67	[illegible]
Poleyölhund I . . .	74,90	25,10	10,92	0,74	6,84	25,94	23.93	2,01	33,87	0,36	1.06	9.38	27.60	[illegible]
Poleyölhund II . .	75.92	24,08	11,90	0,58	4.93	23,51	22.30	1,21	30,35	0,30	1,02	8,07	26.56	[illegible]
Pyrodinhund I . .	81.32	18,68	11,70	0,71	6,95	17,75	16,23	1,52	19,83	0,29	1,48	7,55	38.41	[illegible]
Pyrodinhund II . .	74,56	25,44	11.48	0,68	5,93	20,84	18,50	2.34	20.79	0.27	0,40	7.01	10.42	[illegible]
Toluylenhund I . .	77,66	22,34	11,90	0,67	5,60	18,15	15,97	2,18	18,35	0,39	2,14	10,39	55,73	[illegible]
Toluylenhund II . .	80,36	19,64	11,32	0,64	5,63	12,66	11,55	1,11	12,97	0,31	2,42	8,07	63.02	[illegible]
Toluylenhund III . .	79,93	20,07	12,08	0,72	5,79	11,52	7,24	4,28	8.08	0.19	2.37	4,95	61.72	[illegible]
Vibrionasykhund . .	78,60	21,40	10,60	0.43	4,61	33.39	30.96	2,43	31,40	0,39	1,23	10,16	32.03	[illegible]
El-Torhund	77,16	22,84	12,53	0,56	4,46	21,66	19,72	1,94	18,54	0,29	1,56	7,52	40.62	[illegible]

Tabelle VIII. Pathologische Hunde: Nieren.

	Wasser	Trocken-substanz	Gesamt-N	Amid-N in pCt. der Trockensubstanz	Amid-N in pCt. des Gesamt-N	Petroläther-extrakt	Fettsäuren	Unverseifbares	Aetherextrakt	Aetherlöslicher P (Trocken-substanz)	Aetherlöslicher P (Aether-extrakt)	Lecithin (Trocken-substanz)	Lecithin (Aether-extrakt)	Gesamtlipoide
Phosphorhund II . .	72,85	27,15	12,44	0,75	6,02	16,27	9,76	6,51	18,10	0,42	2,35	10.94	61.20	[illegible]
Phosphorhund III. .	81,05	18,95	9,63	0,63	6.52	26,99	24,58	2,41	26,01	0,32	1,23	8,33	32.03	[illegible]
Nitrobenzolhund I .	79,05	20,95	12,21	0,73	6,05	8,60	7,67	0,93	9,98	0,16	1,63	4,17	42.45	[illegible]
Nitrobenzolhund II .	85,18	14,82	8,43	0,42	4,93	38,58	23.16	15.42	34,40	0,51	1,48	13.28	39.44	[illegible]
Nitrobenzolhund III .	81,69	20,31	10,71	0,52	4,86	16,09	14.83	1,26	16,10	0,28	1,73	7,29	45.05	[illegible]
Arsenwasserstoffhd.II	82.32	17,68	13,18	0,45	3.42	16.34	12,62	3,72	19,80	0.39	1,94	10,17	50.52	[illegible]
Poleyölhund I . . .	74,62	25,38	12.41	0,47	3,76	19.09	14.57	4,52	23,12	0,16	0,69	4,17	17.97	[illegible]
Poleyölhund II . .	76.60	23,40	11,68	0,52	4,45	27,71	23,54	4,17	29,12	0,17	0.58	4,43	15.10	[illegible]
Pyrodinhund I. . .	78,16	21,84	11,66	0.58	4,99	19,30	14,76	4.54	18.38	0,35	1,88	9.12	49.22	[illegible]
Pyrodinhund II . .	76,17	23.83	11,23	0,44	3,92	19,03	16,21	3,72	28,20	0,31	1,10	8,07	28.65	[illegible]
Toluylenhund I . .	78.87	21,13	10,19	0.66	6,70	24,57	20,81	3,76	22,81	0,38	1,65	9.89	42.97	[illegible]
Toluylenhund II . .	83,06	16.94	10.47	0,61	5,80	24,56	22,86	1,70	18,96	0,31	1,63	8.07	42.45	[illegible]
Toluylenhund III . .	80.56	19.34	10.16	0,73	6,60	15,31	13,15	2.16	16,41	0,17	1,03	4.43	26.82	[illegible]
Vibrionasykhund . .	79,94	20,56	11.78	0,87	7,42	19.59	16,07	3,52	17,01	0,22	1,27	5.73	33,07	[illegible]
El-Torhund	81,37	18,63	10,35	0,54	5,23	23.01	21,96	1,05	23,53	0,40	1,69	10.36	44.01	[illegible]

hinter dem bei Phloridzinvergiftung mit 0,8868 pCt. zurückbleibt. Immerhin ist dieser starke Fetttransport, wie oben auseinandergesetzt, geeignet, die wahren Verhältnisse wie die Verteilung der Phosphatide in den Organen zu verschleiern.

Was zunächst das Herz anlangt, so möchte ich gleich vorausschicken, dass es mir in keinem der vorliegenden Versuche, die mit den verschiedensten Mitteln angestellt wurden, gelungen ist, eine pathologische Verfettung zu erzielen. Es ist dies ein negatives Resultat, wie es auch Rubow (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 52, S. 173) bezüglich der Verfettung im wesentlichen erhielt. Die Gesamtlipoide waren beim I. Phosphorhund höher als normal, und zwar entfiel diese Vermehrung bzw. der hochnormale Wert im wesentlichen auf die Fett-

säure. Der Phosphatidgehalt war in dem Herzen des I. Phosphorhundes, der allein eine Besprechung hier nötig macht, an der Grenze der Norm mit 3,13 pCt. der Trockensubstanz.

Hieraus ergibt sich, dass entweder lediglich Fett im chemischen Sinne eingeschwemmt sein muss, oder dass ein rascherer Abbau des Lecithins stattgefunden haben muss. Die erstere Annahme ist im Hinblick auf das Blut unwahrscheinlich, die zweite steht vor der Hand isoliert da. Es wird sich in der weiteren Besprechung zeigen, ob sie durch Analoga in anderen Fällen weiter gestützt werden kann. Noch einige kurze Worte über Trockensubstanz- und Stickstoffgehalt: Letzterer lässt in Fall II und III, wo er lediglich untersucht wurde, ebenso wenig wie die Amid-N-Fraktion eine Anomalie erkennen.

Die Leber zeigt in Fall I und III eine Zunahme der Gesamtlipoide bis auf 58,0 bzw. 33,87 pCt. der Trockensubstanz. Auch hier beteiligen sich bei diesen beiden Tieren im wesentlichen Fettsäuren und Unverseifbares an der Zunahme. Eine wesentliche Abnahme der Phosphatide ist nirgends zu erkennen, nur beim ersten Phosphorhund ist der Anteil an der Trockensubstanz sowie im Aetherextrakt ein relativ niedriger (3,59 pCt. in ersterer, 5,42 pCt. in letzterer). Im Gegensatz hierzu steht Fall II und III, wo ein abnorm hoher relativer Phosphatidgehalt verzeichnet steht. Besonders gross ist er in Fall II, wo keine erhöhte Fettmenge der Leber zu constatieren war, und wo dieselbe bis fast 50 pCt. der Gesamtlipoide ausmacht. Es ist dies ein Verhalten, wie es z. B. nur bei sehr fettarmen Normalhunden (cf. Hund V) angetroffen wurde. Trotzdem war auch in diesem Falle mikroskopisch eine geringe Verfettung, allerdings nur der Leber nachweisbar. Es fragt sich nun, wie sich das entsprechende Verhalten erklärt. Für Fall I könnten ähnliche Verhältnisse, wie ich sie beim Herzen auseinandersetzte, vorliegen. Umgekehrt könnte Fall III so zu erklären sein, dass hier ein Phosphatidabbau noch nicht stattgefunden hat, bzw. ein solcher, wie es vorn gezeigt worden ist, durch eine entsprechende Phosphatidzufuhr aus den Organen compensiert wurde. Einer solchen Erklärung ist Fall II nicht zugängig. Hier muss man annehmen, dass irgendein abnormes Verhalten der Lipoidsubstanzen nicht vorliegt. Ob die hier vorhandene Anhäufung von Phosphatiden als ein Schutz des Organismus aufzufassen ist, möge dahingestellt bleiben. Sicher kann sie nicht erklärt werden aus einem Zugrundegehen von Blutkörperchen in der Leber, die gerade bei der Phosphorvergiftung keine erhebliche ist und lediglich eine sekundäre Rolle spielt. Höchstwahrscheinlich handelt es sich lediglich um den Ausdruck der Armut an eigentlichem Fett bei dem Versuchstier.

Hinzugefügt sei noch bezüglich des Stickstoffgehalts, dass derselbe eine Reduction zeigte, die jedoch lediglich der Erhöhung des Fettgehalts entsprach und keine Abweichungen von der Norm erkennen liess, die auf einen Abbau der stickstoffhaltigen Substanzen der Leber hinweisen könnten.

Bezüglich der Nieren dieser Tiere, die nur in Fall II und III zur Untersuchung herangezogen worden sind, so zeigte Fall II nur insofern ein abnormes Verhalten der Lipoidsubstanzen, als auch hier wieder der



Phosphatidgehalt dieses Organs mit 10,94 pCt. das Maximum, das bei Normalhunden beobachtet wurde, um über $3^1/_2$ pCt. überschreitet, ebenso ist der Gehalt des Unverseifbaren hier ein relativ hoher. Es sind dies Verhältnisse, wie sie bei demselben Tiere auch in Herz und Leber in ähnlicher Weise zur Geltung kommen. Für diese augenscheinlich auf einer Fettarmut des Tieres beruhende Erscheinung ist oben schon eine weitere mögliche Erklärung gegeben worden. Während für die weiter folgenden Intoxikationen systematische Untersuchungen nicht vorliegen, sind solche sehr zahlreich für die Phosphorvergiftung vorhanden. Meist befassen sie sich jedoch mit dem Gesamtfettgehalt und den Beziehungen desselben zum Leberfett. Die eigentlichen Lipoide sind nur wenig berücksichtigt, soweit diese Untersuchungen hier von Interesse sind, sind sie weiter oben grösstenteils angeführt.

Arsenwasserstoffvergiftung.

Frühere Versuche.

Als weiteres anorganisches Gift wurde der Arsenwasserstoff verwandt. Seine praktische Bedeutung ist wohl gering: im wesentlichen dürfte es sich hierbei um gelegentliche Vergiftungen bei der Darstellung von Wasserstoff handeln, wenn durch Arsen verunreinigte Salzsäure verwandt wird. Um so mehr hat er zu theoretischen Studien gedient. Namentlich Stadelmann (Arch. f. exp. Pathol. und Ther., 1883, Bd. 16, S. 221), sowie Minkowski und Naunyn (Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol., Bd. 16, S. 221 und Bd. 21, S. 19, 1886) haben zum Studium der Frage des hämatogenen Icterus diesen Körper verwandt und hieran die resorptive Theorie des Icterus geknüpft. Auch dieses Gift macht eine gewisse parenchymatöse Degeneration der Leber, wie Naunyn und Minkowski (l. c.) beschrieben haben, mit Ablagerung von eisenhaltigem Pigment und Gallenfarbstoff. Auch Verfasser konnte experimentell diese anatomische Schädigung bestätigen und auch eine functionelle Schädigung der Leber hierüber nachweisen (Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol., 1908, Bd. 59, S. 463), wie Hämoglobinurie und Anämie in zahlreichen experimentellen und klinischen Beobachtungen, darunter aus solchen aus der letzten Zeit (Joachim, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 100, S. 52, hierselbst sowie bei Kobert ist die gesamte Kasuistik berücksichtigt) dartun, stellt der Arsenwasserstoff eins unserer schwersten Blutgifte dar.

Die morphologische Blutschädigung der klinisch beobachteten Fälle ist eine ausserordentlich grosse, die mit einer Ueberschwemmung von Erythroblasten einerseits und degenerativen atypischen Formen andererseits einhergeht. Besonders interessant erschien auch diese Vergiftung für die vorliegende Fragestellung deshalb zu sein, weil Kraus (Arch. f. exp. Pathol., 1898, Bd. 26, S. 211) nachweisen konnte, dass die Kohlensäurespannung im Blut bei arsenwasserstoffvergifteten Hunden und damit die Alkalescenz des Blutes abnahm, eine Erscheinung, die er per exclusionem auf einen Lecithinzerfall infolge Zugrundegehens der roten Blutkörperchen zurückführt.

Versuchsresultate.

Für die Wahl des Arsenwasserstoffes kam, wie schon eingangs hervorgehoben, auch noch die Tatsache in Betracht, dass die arsenige Säure ein eigentliches Blutgift nicht darstellt. Leider stellten sich der Durch-



führung dieser Vergiftung Schwierigkeiten in den Weg, wie sie von Stadelmann (Arch. f. exp. Pathol. und Ther., Bd. 16, S. 221), der ausgedehnte Untersuchungen mit diesem Gifte vorgenommen hat, beobachten konnte. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bei Stadelmann: das Tier wurde in einer gut gedichteten Kiste, in die durch ein am Boden befindliches Loch das Gas eingeleitet wurde, einem Gemisch von Wasserstoff und Arsenwasserstoff ausgesetzt, das aus Zink und mittelst Natronlauge gelöstem Arsentrioxyd durch Schwefelsäure entwickelt wurde. Der Mangel der Methode besteht natürlich darin, dass eine Dosierung nur schwer möglich ist. Es wurden stets 0,5—1,0 g arsenige Säure zugesetzt und das Versuchstier mehrmals etwa 5—7 Minuten der Inhalation unterworfen. Mehrfach wurden die Tiere bereits nach der ersten Inhalation an demselben oder am nächsten Tage, nachdem sich Hämaturie und blutiger Stuhl eingestellt hatte, tot aufgefunden. Nur zwei Tiere habe ich längere Zeit am Leben erhalten können; in beiden Fällen etwas über 3 Wochen. Leider wurde das letzte Tier am Tage nach der letzten Vergiftung tot aufgefunden. Bei der langen Versuchsdauer habe ich hier, wie in den übrigen Fällen, wo die Tiere längere Zeit im Versuch waren, dieselben trotzdem für die chemischen Zwecke verwandt. Hier war natürlich die unter den bekannten klinischen Erscheinungen einsetzende Anämie eine erhebliche. Bei Fall I gelang es eine Reduction des Hämoglobins auf 32 pCt. und der Erythrocyten auf 1900000, bei Fall II auf 25 pCt. und 1600000 zu erzielen. Beim ersten Arsenwasserstoffhund ist leider die chemische Untersuchung nur eine unvollständige. Bemerkenswert ist der niedrige Trockensubstanzgehalt des Blutes (15,29 pCt.), während die Fettsubstanzen, soweit sie untersucht sind, eine Abweichung von der Norm nicht erkennen lassen. Aehnlich sind die Erscheinungen in der Leber, die in jeder Richtung sich der normalen nähert.

Der zweite Arsenwasserstoffhund ist vollständiger untersucht worden, jedoch auch hier konnten sehr wesentliche chemische Organveränderungen nicht constatiert werden. Diese Erscheinungen bestehen trotz der zweifellos hochgradigen Anämie. Die Leber speziell liess irgend wie herausfallende Werte nicht erkennen. Beim Herzen nähert sich der Phosphatidgehalt dem Maximum mit 4,03 pCt. in der Trockensubstanz. Dies ist um so auffallender, wenn man in Betracht zieht, dass der Gesamtlipoidgehalt ein sehr niedriger ist, so dass das Lecithin etwa 60 pCt. der Gesamtlipoide ausmacht. In den Nieren ist ebenfalls der relativ hohe Phosphatid- (10,17 pCt.) und hier auch der Cholesteringehalt (3,72 pCt.) auffällig. Diese Erscheinungen fehlen, wie schon gesagt, in der Leber. Dieses Verhalten kann nur durch die Annahme erklärt werden, dass die genannten Substanzen aus den roten Blutkörperchen in diese Organe eingeschwemmt werden und dort liegen bleiben, während sie in der Leber einen rascheren Abbau, namentlich sub finem und — auszuschliessen ist dies in dem vorliegenden Falle nicht ganz — auch fermentativ post mortem erfahren haben. Es würde dies Verhalten der engen Verknüpfung der Leber mit den Stoffwechselvorgängen entsprechen. Nur so scheint mir dies paradoxe Verhalten der Lipoidsubstanz erklärbar zu sein, denn an sich ist in der Leber, in der reichliche Blut-



körperchen zu Grunde gehen, auch demgemäss ein hoher Gehalt an Phosphor zu erwarten.

Hinzugefügt sei noch, dass dem geringen Gesamtlipoidgehalt diese Organe entsprechend, von einer mikroskopischen Verfettung nichts zu bemerken war.

Pyrodinvergiftung.

Einen im wesentlichen durch Methämoglobinbildung giftig wirkenden Stoff stellt das essigsaure Phenylhydrazin dar, welches man eine Zeit lang versucht hat, unter dem Namen Pyrodin als Antipyreticum in die Klinik einzuführen. Die schädliche Wirkung auf Blut und Gefässsystem, wie sie von Renvers (Deutsche med. Wochenschr., 1889, S. 964) und von Zerner (Wiener med. Wochenschr., 1889, Nr. 4, S. 263) am Krankenhaus festgestellt worden ist und experimentell von P. Ziegler (Arch. f. klin. Med., 1889, Bd. 45, S. 263) bestätigt wurde, liessen sehr bald von seiner Anwendung beim Menschen zurückkommen. Desto ausgedehntere Anwendung fand es bei den Versuchen über experimentelle Anämie und Blutregeneration. So hat auch Tallqvist (Ueber experimentelle Blutgift-Anämien, Helsingsfors, 1900, S. 16) bei den Blutvergiftungen es zu seinen Versuchen in ausgedehntem Masse deshalb herangezogen, weil es ein Blutkörperchengift im eigentlichen Sinne sei, bei dem die Methämoglobinbildung zurücktrete. Bei der Section mit Pyrodin vergifteter Tiere fand Tallqvist (cf. S. 51 und 75) nur geringe Degenerationserscheinungen der parenchymatösen Organe, die im wesentlichen auf die Alteration der Erythrocyten und der hieraus resultierenden Ablagerung mehr oder weniger veränderten Blutfarbstoffes zurückzuführen waren. Verfettung konnte weder Tallqvist noch ich in irgend einem der untersuchten Organe finden. Es handelt sich also hier, und das ist der Grund, der die Heranziehung des Pyrodins zu den vorliegenden Versuchen rechtfertigt, um einen Stoff, der eine elektive Schädigung der roten Blutkörperchen ohne schwerere pathologisch-anatomische Organläsion auslöst und jedenfalls keine Verfettung verursacht. Gerade hier dürfte das Verhalten der fettartigen Substanzen und die Frage nach einer Verschiebung derselben von besonderem Interesse sein.

Es sind 2 Versuche gemacht worden. Das Pyrodin wurde in wässeriger Lösung subcutan verabfolgt. Die Tiere sind ca. 2 Monate in Beobachtung gewesen. Es wurden steigende Dosen jeden 4. bis 6. Tag eingespritzt, die Reduktion der roten Blutkörperchen war eine erhebliche, desgleichen die des Hämoglobins; diese Werte sanken bei dem ersten Versuchstier auf 1200000 E. und 19 pCt., bei dem zweiten auf 1500000 E. und 28 pCt. Die autoptischen Erscheinungen waren die, wie sie auch Tallqvist gefunden hatte. Keine Degenerationserscheinungen der Nieren und nur spurenweise Verfettung der Leber mit starker Pigmentierung beider Organe sowie Hyperplasie der Milz. Die morphologische Blutdegeneration war dabei eine ziemlich hochgradige. Was die chemischen Veränderungen anlangt, so ist der Trockensubstanzgehalt des Blutes reduziert, nicht so deutlich im ersten Fall, wahrscheinlich beruhend auf den Mängeln des Trocknungsverfahrens, wie dies bei Besprechung desselben schon hervorgehoben wurde. Eindeutig ist diese Erscheinung dagegen im Fall III (12,49 pCt.).

Die Analysen der fetthaltigen Substanzen sind leider nicht völlig durchgeführt. Soweit sich dies aus dem Aetherextrakt erschliessen lässt, ist derselbe über die Norm erhöht, während das Lecithin relativ niedrigere Werte zeigt.

Da eine Bestimmung des Unverseifbaren nicht ausgeführt wurde, ist nicht festzustellen, ob das Cholesterin oder die Fette im wesentlichen an der Erhöhung der Blutlipoide beteiligt sind. Nur zum kleinen Teil macht das Lecithin diese Steigerung aus, denn sein Wert nähert sich in Fall I, wo er absolut mit 1,22 pCt. hoch ist, doch dem relativen Minimum mit 27,8 pCt., wenn man den Anteil der Phosphatide an der gesamten Aetherextraktmenge berücksichtigt. Eindeutiger ist das Verhalten in Fall II, wo der Lecithingehalt absolut auf 0,56 pCt. der Trockensubstanz und relativ auf 11,75 pCt. im Aetherextrakt, also unter das Minimum herabgeht. Wenn man sich daran erinnert, dass Masing (Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., 1911, Bd. 66, S. 71) bei Blutungsanämien als Zeichen der Regeneration der roten eine Vermehrung des ätherlöslichen P fand, so wird man sich das verschiedene Verhalten in diesen beiden Fällen vielleicht dadurch erklären können, dass in Fall I noch eine gewisse Regeneration des Blutes vorhanden war, während in Fall II der Phosphatidgehalt des Blutes sinkt, weil keine Möglichkeit mehr zu einer Ergänzung der zugrunde gegangenen Zellen besteht.

In der Leber zeigen Trockensubstanz und der Stickstoff keine wesentliche Abweichung von der Norm. Eine Erhöhung des Gesamtlipoidgehaltes zeigt nur der erste Pyrodinhund mit 29,20 pCt. gegenüber 24,77 pCt. im Maximum bei den normalen eine deutliche Erhöhung, die im wesentlichen auf die Fettsäuren und das Unverseifbare, zum geringeren Teile nur auf die Phosphatide zu beziehen sein wird. Wenn man annimmt, dass mit dem Zerfall der roten Blutkörperchen auch ein allmählicher Zerfall der Phosphatide derselben eintritt, so scheint mir dieses Verhalten darauf zurückzuführen zu sein, dass einerseits ein Fetttransport stattfindet, und dass andererseits gerade für dieses Gift die Möglichkeit vorliegt, dass aus den in der Leber zerfallenen Blutkörperchen ausgelaugtes Lecithin und Cholesterin zunächst in diesem Organ liegen bleibt. Aehnliche Erscheinungen inbezug auf die Phosphatide lässt das Herz erkennen: die maximalen Werte von 7,55 pCt. und 7,01 pCt. illustrieren diese Tatsache. In ähnlicher Weise zeigen auch die Nieren einen etwas erhöhten Gesamtlipoidgehalt 19,30 pCt. bei I und 19,03 pCt. bei II. In diesen Organen tritt wie überhaupt bei den Nieren generell anormaler chemischer Zusammensetzungen in den Vordergrund der erhöhte Cholesteringehalt mit 4,54 bzw. 3,72 pCt., wogegen der Phosphatidgehalt nur eine mässige Erhöhung zeigt. Bei der Besprechung übergangen ist bisher die Leber des II. Pyrodinhundes, da sie Anomalien nicht aufwies.

Nitrobenzol-Vergiftung.

Wirkung des Nitrobenzols.

Ein Gift, das gleichzeitig ein Nervengift darstellt, daneben jedoch hauptsächlich eine schwere und ganz eigenartige Veränderung des Blutfarbstoffes verursacht, ist das Nitrobenzol. Dieser Körper hat verschiedentlich durch seine Verwendung zu Genussmitteln sowie zu Selbst-



mordzwecken auch praktisch Anlass zu z. T. mit tödlichem Ausgange verlaufenden Vergiftungen gegeben. Ausführlich ist die Nitrobenzolvergiftung zuerst von Jüdell (Habilit.-Schr., Erlangen 1876) studiert worden. Er weist darauf hin, dass die toxische Dosis sehr schwankend ist. Von Ewald (cit. nach Jüdell) wird für den Hund 1 g als tödliche Dosis bezeichnet, während andere Autoren bis 15 g für den Menschen als noch nicht zum Exitus führend beobachtet haben (B. Grasselli und F. Giaroli, Gazetta degli ospedali, 1894, p. 138, cit. nach Kobert, S. 798). Auch Ehlich und Lindenthal (Zeitschr. f. klin. Med., 1896, Bd. 30, S. 427) konnten aus der Schröterschen Klinik über einen Fall berichten, der trotz oraler Aufnahme von 100 g Mirbanöl erst nach 14 Tagen zum Exitus kam. Somit hängt die letale Dosis wesentlich von der individuellen Empfänglichkeit ab und liegt nur z. T. in den Händen des Experimentators. Dennoch waren es drei Eigenschaften des Körpers, die zu seiner Anwendung veranlassten. Einmal ist das Nitrobenzol eine lipoidlösliche Substanz, ferner macht es klinisch, wie Ehlich und Lindenthal (l. c.) beobachtet haben, ein der perniciösen Anämie ähnliches Blutbild mit Auftreten von Megaloblasten, und es tritt neben einer Methämatinbildung eine eigenartige Veränderung des Blutfarbstoffes ein, in dem ein mehr rechts vom Hämatinstreifen auftretender Absorptionsstreifen im Spectrum sichtbar wird (Nitrobenzolstreifen Filehnes, Arch f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 9, S. 329). Mit dem Absinken des Blutfarbstoffs geht ein Absinken des Sauerstoffgehaltes derselben von 17 pCt. bis auf 1—3pCt. einher (Filehne, l. c.). Zum Teil dürfte wohl dieser Sauerstoffmangel der Grund des Exitus sein. Die parenchymatösen Degenerationen sind nicht sehr ausgesprochen. Die Leber wird als vergrössert und anämisch bezeichnet, die Farbe sei braun, ebenso das Herz (Jüdell, l. c.). Auch beim Menschen haben Ehlich und Lindenthal einen ähnlichen Befund erhoben. Sie machten auf das Prominieren der Milzfollikel, sowie die Injektion und braungraue Verfärbung der Nieren aufmerksam. Auch Röhl (Inaug.-Diss., Rostock 1890) konnte eine sehr wesentliche Alteration ausser dem Vorkommen der Pigmentzellen und geringen parenchymatösen Veränderungen der Niere, die er in anderen Fällen normal fand, experimentell nicht erzielen. Das Nitrobenzol wird teils als solches ausgeschieden (Winternitz, Versamml. d. Naturforsch. u. Aerzte, Meran, Sitzung vom 28. Sept. 1905), teils zu Paraaminophenol reduziert (E. Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1905, Bd. 46, S. 497). Die Blutveränderungen sind allerdings nicht constant, so fand Boas (Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 51) in einem letal verlaufenden Fall normale Beschaffenheit des Blutes und auch E. Meyer (l. c.) konnte nie abnorme Formen trotz starker Anämie nachweisen[1]). Wir haben also im Nitrobenzol ein Blutgift vor uns, dass scheinbar weder schwerere parenchymatöse Veränderungen noch eine Verfettung verursacht.

Trotz des Fehlens eines anatomischen Befundes lässt es keines-

1) Im Gegensatz hierzu stehen Beobachtungen von Massini (Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 101, S. 72), der erneut auf die relative Lymphocytose und das Vorkommen von Erythroblasten hinwies.



wegs die physiologische Funktion der grossen Drüsen — im wesentlichen kommt hier die Leber in Betracht — intakt, wie dies Münzer und Palma (Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 15, S. 185) durch die Vermehrung der Ammoniak-, Aceton- und Aetherschwefelsäureausscheidung sowie der toxischen Glukosurie nachweisen konnten. Da die toxische Dosis in weiten Grenzen ebenso wie die letale schwankt, war ich bei den Versuchen im wesentlichen darauf angewiesen, selbst die Menge auszutasten, die zum Auftreten deutlicher Vergiftungserscheinungen und einer intensiven Blutschädigung nötig war. Es gelang trotzdem nicht, die Tiere länger am Leben zu erhalten. Die Beobachtungszeit währte nur 8—11 Tage bei den drei Versuchstieren. Während dieser Zeit erhielten sie zweimal 0,4—0,5 g Nitrobenzol subcutan. Die klinischen Erscheinungen waren die bekannten: Schokoladefärbung des Blutes, Reduktion des Hämoglobins und der Erythrocyten sowie entsprechender Veränderungen an den roten Blutkörperchen. Daneben traten in zwei Fällen Paresen, in einem Falle auch langdauernde clonische Krämpfe auf, während das dritte Tier, ohne dass derartige Erscheinungen beobachtet wurden, spontan zum Exitus gelangte. Die anatomischen Befunde entsprachen im grossen und ganzen den oben geschilderten der früheren Autoren. Das Blut zeigte im Fall III deutliche Ercheinungen des Fetttransportes mit verhältnismässig hohen Werten des Unverseifbaren 0,8 bzw. 1,14 pCt., d. h. ca. 25 bzw. 40 pCt. der Gesamtlipoide. In letzterem Falle dürfte man wohl von einer pathologischen Cholesterinämie zu sprechen berechtigt sein. Im Fall II ist die Kumagavasche Bestimmung leider nicht ausgeführt, die Phosphatide erscheinen mit dem hohen Wert von 2,32 pCt. der Trockensubstanz. Auch bei den übrigen Tieren liegen hochnormale Werte vor, die wohl als Zeichen des Fetttransportes anzusprechen sind. Ein Abbau von Lecithin ist im Blute nicht zu erkennen. Die Lebern der Tiere weisen übereinstimmend eine Reduktion des Trockensubstanzgehaltes, sowie Fall I und III einen etwas erhöhten Gesamtfettgehalt der Leber auf. Auch hier sind die Phosphatide entsprechend erhöht, namentlich im Fall I auf 6,25 pCt. Ebenso zeigt das Cholesterin durchweg hochnormale Werte. Man dürfte nicht fehl gehen, wenn man diese Substanzen zum Teil aus dem Zerfall der roten Blutkörperchen herleitet. Pathologisch erschien von den Herzen nur dasjenige des II. Nitrobenzolhundes mit einem erhöhten Gesamtlipoidgehalt von 32,08 und 12,49 pCt. Unverseifbarem sowie 10,49 pCt. Phosphatiden. Auffallend abnorm scheint vor allem der erstere Wert, namentlich im Vergleich zu dem III. und auch zum ersten Versuchstier, das nur 4,47 pCt. Unverseifbares enthielt. Beim III. Nitrobenzolhund fällt der relativ hohe Gehalt an Phosphatiden in der Fettsubstanz des Herzens auf. Die Nieren sind auch durchgängig untersucht worden, jedoch nur Hund II und III zeigen in dieser Richtung Abnormitäten. Im zweiten Fall treten genau dieselben Erscheinungen wie im Herzen, nur in noch ausgeprägterem Masse, hervor: es finden sich 15,42 pCt. Unverseifbares und 13,28 pCt. Phosphatide, d. h. der eigentliche Fettgehalt der Nieren ist gar nicht vermehrt; diese beiden Gruppen machen über 60 pCt. der Gesamtlipoide aus. Diese Erschei-

Besprechung der Versuche.



nungen bei dem zweiten Hunde im Herzen und in der Niere sind so ausgesprochen, dass hier nicht lediglich an ein Liegenbleiben transportierter Substanz gedacht werden kann, sondern an eine chemische Abartung des Gewebes, beruhend entweder auf einem verminderten Verbrauch infolge funktioneller Schädigung oder auf einer besonderen pathologischen Affinität für diese Lipoide.

Toluylendiaminvergiftung.

Wirkung des Toluylendiamins.

Eine Substanz, die in der experimentellen Pathologie eine ähnliche Rolle wie der Arsenwasserstoff gespielt hat, ist das Toluylendiamin. Seine Wirkung auf das Blut ist trotz der zahlreichen Untersuchungen noch nicht völlig klargestellt. Sicher ist, dass er gewisse degenerative Veränderungen in der Leber macht, wie Deluca (Intern. med. Kongress zu Rom, 1894) gezeigt hat, und wie schon Stadelmann sowohl für die Leber wie für die Nieren hervorgehoben hatte (Arch. f. experim. Pathol., 1887, Bd. 23, S. 427). Auch Verfettung hat schon Affanassiew (Zeitschr. f. klin. Med., 1883, Bd. 6, S. 318) beobachtet. Von letzterem stammt auch die Vorstellung, dass das Toluylendiamin direkt zerstörend auf die roten Blutkörperchen wirke, während Stadelmann glaubte (Arch. f. experim. Pathol., 1881, Bd. 14, S. 231), den Icterus als resorptiven erklären zu können und die Blutveränderungen lediglich durch Gallensäuren bedingt seien. Späterhin hat er diese Auffassung dahin modifiziert, dass das Toluylendiamin in geringem Grade die roten Blutkörperchen zerstöre. Ueber die Art der Hämolyse, ob es wie Lapique und Vast (Compt. rend. de l'acad. de méd. Sitzung v. 14. Mai 1899, überreicht von Duclaux) annehmen, durch Herabsetzung der Resistenzfähigkeit gegenüber Schädigungen, z. B. in vitro durch hypisotonische Kochsalzlösung, oder ob die Hämolyse, wie Mohrberg (cit. nach Kobert, Dorpat. Tox. Arb., Bd. 8, S. 20) glaubt, durch Methämoglobinbildung in den angeblich intakten roten Blutkörperchen zustande kommt, oder endlich, ob es sich, wie sich dies Iovannoviez und Pick (Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie, Bd. 6, S. 185) vorstellen, um die Entwicklung sekundärer lipoidartiger Hämotoxine in der Leber handelt, ist noch nicht mit Sicherheit entschieden.

Vermutlich treffen diese Auffassungen mehr oder weniger gleichzeitig zu. Die toxische Wirkung auf den Gaswechsel beweisen die Untersuchungen von A. Mayer und Veitelberg (mitgeteilt von Mayer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., 1883, Bd. 17, S. 326), welche eine Herabsetzung der Kohlensäure und der Sauerstoffwerte constatieren konnten, eine Erscheinung, welche vielleicht einerseits auf den hypothetisch mit der Erythrocytolyse einhergehenden Lecithinzerfall (Fr. Kraus, l. c.), andererseits auf eine Entziehung des für Oxydation disponiblen Sauerstoffs durch die Amidgruppe des Giftes bezogen werden kann. Dieses Gift bedingt sowohl funktionelle Organschädigungen wie intensive Blutzerstörung, besitzt also Qualitäten, wie sie für die vorstehenden Untersuchungen wünschenswert erscheinen.

Besprechung der Versuche.

Die Tiere wurden von $1/4$ g ansteigend mit Toluylendiamin vergiftet; in maximo 1 g verabfolgt. Die beiden Tiere wurden verschieden lange Zeit am Leben erhalten. Hund I $6\frac{1}{2}$ Wochen,

Hund II und III starben spontan, der erstere nach 3, der andere nach 6 Wochen. Die Anämie, die so erreicht wurde, war mittleren Grades: in Fall I gelang eine Reduktion des Hämoglobins bis auf 35 pCt., der roten Blutkörperchen bis auf 2,5 Millionen, in Fall II war sie noch geringer. Die Sektion zeigte im allgemeinen eine deutliche Pleiocholie, reichlich Leukocytenkerne in der Leber, follikuläre Hyperplasie der Milz. Jedoch nur in den Tubuli recti der Niere sind hie und da geringe Fettablagerungen.

Da die beiden letzten Versuchstiere tot aufgefunden wurden, so konnte nur vom ersten das Blut untersucht werden. Es zeigte sich eine erhöhte Aetherextraktmenge mit einem erhöhten Gehalt an Phosphatiden (1,64 pCt. in der Trockensubstanz). Die Lebern dieser Tiere boten einige auffällige Erscheinungen dar. Die Gesamtlipoidmenge war im Fall I leicht erhöht (25,38 pCt.) Hiervon entfielen jedoch nur 0,70 pCt. auf die Phosphatide, d. h. es hatte ein Abbau derselben stattgefunden, während der Cholesteringehalt mit 3,70 pCt. erhöht war. Eine ähnliche Erscheinung bot allerdings lediglich bezüglich der Phosphatide Hund III. Hier fand sogar eine Reduktion auf 0,39 pCt. statt: allerdings ist dieselbe relativ genommen nicht grösser als in Fall I, da bei dem ersten Versuchstier die Gesamtmenge der Fettsubstanzen fast die doppelte war, auch auf eine postmortale Veränderung des tot aufgefundenen Tieres III dürfte diese Verminderung der Leberphosphatide nicht zu beziehen sein, da dasselbe bezüglich des lebend getöteten Tieres I der Fall war. Das Herz liess nur in Fall I eine Erhöhung des Phosphatidgehaltes (10,39 pCt. der Trockensubstanz) erkennen, im übrigen bot dasselbe keinerlei Anomalie bis auf einen etwas hohen Wert des Unverseifbaren in Fall III.

Die Nieren zeigten in Fall I und II übereinstimmend einen Gesamtfettgehalt von 28,14 pCt. bzw. 27,74 pCt. der Trockensubstanz. Hiervon entfielen 9,89 pCt. in Fall I und 8,08 pCt. in Fall II auf die Phosphatide, während in Fall I mit 3,76 pCt. ein erhöhter Cholesteringehalt nachweisbar war. Diese beiden Substanzen machten im ersten Fall über $^2/_3$ der Gesamtmenge der Fettsubstanzen aus. Fall II zeigt dies Verhalten des Unverseifbaren nicht, wohl aber bot Fall III mit 2,16 pCt. einen hochnormalen Wert an Unverseifbarem. In allen diesen Fällen war eine wesentliche Veränderung der stickstoffhaltigen Substanzen nicht zu constatieren.

Poleyöl-Vergiftung.

Wirkung des Poleyöls.

Den vorliegenden mehr oder weniger allgemein das Parenchym schädigenden Giften schliesst sich das von England zu uns herübergekommene und wohl gelegentlich als Abortivum verwandte Oleum pulegii an.

Der erste, der in Deutschland auf dasselbe und auf seine giftigen Wirkungen aufmerksam machte, war Falk (Therap. Monatsschr. 1894, S. 448). Er constatierte degenerative Veränderungen und Verfettungen der parenchymatösen Organe bei Kaninchen, denen er 1—3 g der Substanz injizierte. Einen Ausbau der Falkschen Untersuchungen verdanken wir der Anregung Heffters. So konnte Martius (Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. 1899, Bd. 15, S. 443), der auch mit dem wirksamen



Bestandteil, dem reinen Pulegon gearbeitet hat, die Resultate von Falk im wesentlichen bestätigen. Weiterhin hat ebenfalls unter Heffters Leitung Anna Chrustschowa (Inaug.-Diss. Bern 1891) den Lecithingehalt der Leber nach Vergiftung mit Poleyöl untersucht, konnte aber keinen sicheren Einfluss des Giftes auf das Lecithin erkennen, während der Aetherextrakt vermehrt und der Trockengehalt der Leber vermindert war. Da dies die einzige Untersuchungsreihe ist, welche in biochemischer Richtung vorliegt, erschien mir gerade hier eine Ergänzung wünschenswert, zumal die Untersuchungen, die Rosenfeld in dieser Richtung angestellt hat (Kongr. f. inn. Med., 1901, S. 522; 1902, S. 235, und Verhdl. deutscher Naturf. u. Aerzte, 75. Vers., Kassel 1903, Bd. 2, S. 9, Discussion über das Referat von Kraus) sich lediglich mit dem Fetttransport (Auffinden von Hammelfett und artfremdem Fette) und der Aetherextraktmenge befasst.

Besprechung der Versuche.

Es sind 2 Tiere für diese Zwecke verwandt worden, die 2—3 ccm Poleyöl subcutan erhielten. Beide Tiere wurden nach 10 bzw. 12 Tagen, ohne wesentliche Krankheitserscheinungen gezeigt zu haben, tot aufgefunden. Intra vitram war Anämie mit Reduktion der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins auf die Hälfte der Norm zu constatieren. Beide Lebern waren stark verfettet, und zwar boten sie das Bild der centralen Fettleber. Die Niere zeigte versteckte Fettinfiltration der Tubuli recti. Entsprechend der hochgradigen Verfettung der Lebern im mikroskopischen Bilde zeigten sich erhebliche Abweichungen in der chemischen Zusammensetzung. Die Gesamtmenge der Lipoide in der Leber betrug 82,75 und 45,14 pCt. der Trockensubstanz. Der grösste Anteil entfällt hierbei auf das Neutralfett. Demgegenüber zeigt nur Hund I, absolut genommen, etwas hohe Werte für das Unverseifbare und die Phosphatide (4,45 und 6,25 pCt.). Wenn man jedoch in Betracht zieht, dass hier eine ausserordentlich starke Fettinfiltration stattgefunden hat, so sieht man, dass der Wert an Phosphatiden nur ca. $7^1/_2$ pCt. der Gesamtlipoide ausmacht, ebenso der des Unverseifbaren nur ca. 5 pCt. Es sind dies Zahlen, die nicht wesentlich aus der Norm fallen. Somit können trotz des gewaltigen Fetttransportes wesentliche neue Anhaltspunkte nicht gewonnen werden. Entsprechend der Vermehrung der fetthaltigen Substanzen ist natürlich die stickstoffhaltige Substanz stark herabgesetzt, besonders auffällig, bis zu 2,28 pCt., in Fall I. Berechnet man sie auf fettfreie Trockensubstanz, so erhält man von der Norm nicht wesentlich abweichende Werte. Das Gleiche gilt von dem Amidstickstoff. Die Herzen der beiden Tiere zeigten bis auf hochnormale Gesamtlipoid- und Phosphatidwerte nichts Abnormes. Demgegenüber konnte in den Nieren bei dem ersten Versuch mit 20,86 pCt. ein hoch normaler, und mit 29,85 pCt. ein erhöhter Gesamtfettgehalt constatiert werden. Während sich die Phosphatide in normaler Breite bewegten, d. h. also relativ leicht erniedrigt waren, zeigen die unverseifbaren Substanzen eine Erhöhung. In Fall I bis zu fast 25 pCt. der Gesamtlipoide, ein Wert, wie er seitens der Normaltiere nur in einem Falle erreicht wird. Ebenso wie in der Leber war an den stickstoffhaltigen Bestandteilen keine wesentliche Abnormität zu constatieren.



Vergiftung mit Bakterien-Toxinen.

Anämisierende Bakterientoxine.

Es ist für einzelne namentlich chronische Infektionskrankheiten bekannt, dass sie mit schwerer, sekundärer Anämie einhergehen (Tuberkulose, Malaria, Syphilis), ohne dass anzunehmen ist, dass der eigentliche Infektionserreger, wie z. B. Streptokokken, direkt hämolytisch wirkt. Ebenso bekannt ist das Vorkommen von Fettlebern bei derartigen Infekten. Es müssen also derartige chronische Infekte ohne direkt hämolytische Wirkung des Infektionserregers entweder eine Schädigung der hämopoetischen Organe auslösen, so dass die Blutbildung ausbleibt oder unvollkommen ist, oder es müssen sekundär Toxine gebildet werden, die ihrerseits hämolytische Eigenschaften besitzen. Im allgemeinen dürfte wohl das letztere angenommen werden. Experimentell konnte am lebenden Tier, allerdings am Kaninchen, Port (Verhdl. des 29. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden, 1912. S. 332) durch intravenöse Tuberkulininjektion eine Anämie hervorrufen. Nun sind Hunde für Tuberkulose im allgemeinen wenig empfindlich, trotzdem es gelingt, durch intravenöse Applikation von Tuberkelbacillen eine allgemeine Miliartub erkulose(Maffucci, Zeitschr. f. Hygiene, 1892, Bd. 11, S. 452) hervorzurufen. Ich sah also von Infektion durch Tuberkulose ab und suchte nach Bakteriengiften, die direkt hämolytisch wirken. Als solche erschienen mir der Vibrio Nasyk und El-Tor am geeignetsten (vgl. hierzu in Handb. d. pathog. Mikroorganismen von Wassermann, E. Pribram, Ergänzgbd. I, S. 294). Von einer intravitalen Applikation wurde abgesehen, da die Tiere längere Zeit am Leben erhalten bleiben sollten. Ebenso wurde, um die Virulenz nicht zu erhöhen, von einer Tierpassage der aus dem Kralschen Institut in Wien bezogenen Kulturen Abstand genommen.

Ich beschränkte mich darauf, Kulturfiltrate den Tieren in steigender Dosis zu injicieren, nachdem ich mich von der allerdings nicht sehr erheblichen hämolytischen Wirkung auf Blutagarplatten überzeugt hatte. Dass derartige Infekte experimentell eine Anämie hervorrufen können, ist durch mehrere Untersuchungen gezeigt worden; so hatte G. A. Charlton [Journ. of med. research, Vol. 8, No. 2, new series, Vol. 3, November 1902, p. 344] an Kaninchen teils durch intraperitoneale, teils durch intravenöse Injektion eines avirulenten Colistammes progressive Anämien hervorgerufen mit Sinken der roten Blutkörperchen auf 1 400 000 und des Hämoglobins auf 10 pCt. bei gleichzeitigem Auftreten von Erythroblasten. Er fand Schwellung der Leber mit Pigmentation, sowie in einem Falle fettige Degeneration des Herzens. In neuerer Zeit hat dann Fejes (Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 102, S. 129) auf Anregung von Lüdtcke schwach virulente Diphtherie- und Typhusbacillen auf ihre Wirkung im Tierkörper geprüft, indem er abgeschwemmte Agarkulturen mit Alkohol fällte und den Trockenrückstand intravenös Kaninchen injicierte; er konnte jedoch auf diese Weise nur eine Reduktion des Hämoglobins auf 40 pCt. feststellen. Durch Tierpassage konnte er die hämolytische Wirkung steigern und so auch bei Hunden durch Dysenterieextrakte eine deutliche Anämie erzeugen. Wie schon oben angegeben, beschränken sich die vorliegenden Versuche auf die Injektion des für Hunde ziemlich stark hämolytischen Vibrio Nasyk und El Tor. Es wurde

Eigene Versuche. zunächst der hämolytische Titre der Bouillon geprüft. Zu diesem Zweck wurde die Bouillonkultur durch ein Puccalsches-Filter abgesaugt und mit steriler physiologischer Kochsalzlösung auf 100 ccm aufgefüllt. Die hämolytische Kraft wurde an 5proc. frisch bereitetem Hundeblutagar geprüft. Hierbei erwies sich der Vibrio Nasyk bei 1 : 100 und die El-Tor-Bouillon bei einer Verdünnung von 1 : 25 noch als hämolytisch.

Bei den folgenden Versuchen konnte ich mich jedenfalls erst bei grösseren Mengen von der hämolytischen Wirksamkeit der Extrakte überzeugen.

Die Tiere wurden mit steigenden Mengen von 0,5 bis schliesslich 10 ccm des Filtrats vergiftet. Erst nach ganz grossen Dosen von 10 ccm trat eine hämolytische Wirkung im Serum, sowie gegen Ende der Versuche wiederholt anaphylaktische Erscheinungen auf. Ausgeprägter waren alle diese Erscheinungen bei dem mit El Tor vergifteten Hund. Hier sank auch der Hämoglobingehalt stärker, und die Zahl der roten Blutkörperchen ging auf 1 470 000 zurück. Beide Versuche wurden abgebrochen, da angesichts der anaphylaktischen Erscheinungen der spontane Exitus befürchtet wurde.

Zur Kritik dieser Versuche sei angeführt, dass naturgemäss die Frage aufgeworfen werden kann, ob die Erscheinungen der Anämie, Abmagerung und der allgemeinen Kachexie, begleitet von denen des anaphylaktischen Shocks, lediglich auf die Toxine der Bakterien zurückzuführen waren, welche in der Bouillon enthalten sind, oder ob sie nicht allein bedingt sind durch die Einverleibung derartig grösserer Mengen artfremden Eiweisses während längerer Perioden.

In bezug auf diesen Einwand möchte ich besonders auf die oben citierte Arbeit von Charlton verweisen, der Kaninchen in ähnlicher Weise behandelt hat. Auch hier gelang es erst im 2. Monat stärkere Anämien zu erzeugen. Die Dosen steigerte er bis auf 1 ccm pro Tier intravenös bzw. intraperitoneal. Bei den um so viel grösseren Hunden (5,1 und 7,9 kg Gewicht) und der subcutanen Applikationsweise erklärt sich, dass stärkere Dosen gewählt werden mussten.

Was zunächst das Blut dieser beiden Tiere anlangt, so fällt auch hier ein maximaler Fettgehalt in die Augen, 6,74 bzw. 6,51 pCt. der ermittelten Trockensubstanz. Den höchsten Anteil hieran haben die Phosphatide mit 3,39 bzw. 3,65 pCt. Nur bei dem mit Nasyk vergifteten Hund besteht eine geringe Cholesterinämie. Die Lebern dieser beiden Bakterienhunde zeigten hochnormale Fettwerte; gesteigert sind in beiden Fällen auch hier die Phosphatide mit 7,29 pCt. der Trockensubstanz bei dem mit El Tor-Bouillon vergifteten und auf 3,91 pCt. bei dem mit Nasyk-Toxin behandelten Tiere. Aehnliche Erscheinungen bieten Herz und Nieren. Im Herzen findet sich bei dem mit Nasyk-Bouillon injizierten Hund der einzige bei den 17 Tieren absolut herausfallende Wert für die Lipoide des Herzens; der absolut gleichfalls hohe Phosphatidwert ist, relativ genommen, durchaus nicht hoch, er beträgt nur etwa $^1/_3$ des Aetherextraktes und noch weniger von den Gesamtlipoiden, Werte, wie sie durchaus denen der Normalhunde entsprechen. Bezüglich der Nieren wies der mit El Tor vergiftete Hund, der auch bei der Sek-



tion in den Nieren eine starke Fettablagerung in den Henleschen Schleifen zeigte, eine entsprechende Erhöhung des Gesamtlipoidextraktes mit 26,75 pCt. auf, ähnlich wie dies im Herzen des Nasyk-Hundes der Fall war. Umgekehrt zeigt das letztere Tier in einem normalen Lipoidextrakt eine Cholesteringehalt von 3,52 pCt., also etwa 17 pCt. der Gesamtlipoide, einen Wert, der jedenfalls hoch normal sein dürfte. Diese Befunde zeigen, dass bei den Bakteriengiften eine Anhäufung von fetthaltigen Substanzen ohne wesentliche Anomalie in ihrer Zusammensetzung sich in Herz und Niere findet. Der Gedanke liegt nahe, dass es sich hierbei, namentlich bei dem erhöhten Lipoidgehalt des Blutes entweder um Depotfett handelt oder um Fett, dass aus den zerfallenen roten Blutkörperchen stammt. Wenn letzteres in erheblichem Masse der Fall sein würde, so müsste im wesentlichen an der Vermehrung der Lipoide das Cholesterin und Lecithin beteiligt sein, denn die Erythrocyten enthalten nach den Abderhaldenschen Analysen (l. c.) 2,568 bzw. 2,296 pCt. Lecithin und 2,155 bzw. 1,255 pCt. Cholesterin und fast gar kein Fett. Allerdings kann man von einer Anhäufung dieser Substanzen nur da sprechen, wo sie in abnormer Menge sowohl absolut wie relativ, bezogen auf die Gesamtlipoide, vorhanden sind. Dies trifft z. B. für das Cholesterin in der Niere des II. Nitrobenzolhundes zu, wo sich dieser Wert bis zu über 30 pCt. der Gesamtlipoide erhebt. Der entsprechende Wert bei dem mit Lecithin-Nasyk-Bouillon vergifteten Tier beträgt hiergegen, wie schon erwähnt, nur etwa 17 pCt. der Gesamtlipoide.

Bezüglich der stickstoffhaltigen Substanz dieser Tiere sei bemerkt, dass lediglich die Gesamtstickstoffwerte so weit reduciert waren, wie dies der Vermehrung des Fettgehalts entsprach. Der mit Vibrio Nasyk-Kultur vergiftete Hund ist einer der wenigen, die bezüglich der Amid-Stickstoffbestimmung abnorme Werte aufweisen. Er beträgt hier 7,42 pCt. des Gesamt-N und 0,82 pCt. in der Trockensubstanz gegenüber einem Maximum bei den Normaltieren von 3,39 pCt. des Gesamt-N und 0,46 pCt. in der Trockensubstanz.

Wie gezeigt werden konnte, kommt es unter den verschiedensten pathologischen Verhältnissen nicht nur zu Anhäufungen von Fett in anatomisch oder funktionell veränderten Organen, was ja eine seit langem bekannte Tatsache ist: es treten vielmehr sehr beträchtliche Verschiebungen in der qualitativen Zusammensetzung der Lipoidsubstanzen ein. Als Beweis hierfür sei an die absolute und relative Anhäufung der unverseifbaren Substanzen bei einzelnen Versuchstieren (Nitrobenzol) erinnert, während in anderen Fällen (Toluylendiaminvergiftung) ein abnormes Absinken der Phosphatide zustande kam. Auffallend ist, dass dieser Nachweis bei den Vergiftungen, welche die höchste Fettmenge liefern und welche auch anatomisch Verfettungen machten (Phosphor- und Poleyölvergiftung), nicht zu erbringen war infolge des ausserordentlich starken Fetttransportes.

Anämie und Verfettung.

Ausgehend von dem Gedanken, dass zwischen Anämie und Verfettung doch ein gewisser Zusammenhang besteht, ist bei den mit eigentlichen Blutgiften vergifteten Tieren besonders auf den Fettgehalt geachtet



worden. In vielen Fällen ist derselbe im Blute sicher erhöht, sowohl bei Betrachtung des frischen Blutes wie auch der Trockensubstanz. Einem Maximum von 2,70 pCt. Gesamtlipoiden in der Trockensubstanz des Blutes der Normaltiere steht nur ein hochnormaler Wert gegenüber (III. Nitrobenzolhund). Bei allen übrigen Tieren ist der Gesamtlipoidgehalt in der Trockensubstanz wie im frischen Blut erhöht. Besonders auffällig ist diese Erscheinung bei den beiden Bakterienhunden mit 6,74 und 1,025, sowie 6,51 und 1,185 pCt. Gesamtlipoiden in dem getrockneten bzw. frischen Blut. Bei dem III. Nitrobenzolhund und dem mit Vibrio Nasyk vergifteten ist dabei auffällig der hohe Gehalt an Unverseifbarem (Cholesterin), der hier das 2-, ja das 3fache des Mittels bei Normaltieren beträgt. Ebenso ist in beiden Fällen der Phosphatidgehalt ein hoher; wenn er auch bei den übrigen durch Gift anämisierten Tieren über der Norm liegt, so ist hier der Wert ein derartig hoher, dass man ohne weiteres daran denken muss, diese Erhöhung der spezifischen Lipoidsubstanzen nach Verabfolgung von Bakterientoxinen auf immunisatorische Vorgänge zu beziehen, zumal es sich hier um Hämolysine handelt. Immerhin muss auch noch der weiteren Möglichkeit Rechnung getragen werden, dass die durch Zerstörung der Blutkörperchen aus diesen frei gemachten Lipoidstoffe in denselben kreisen, ehe sie von den inneren Organen aufgenommen und dort abgebaut werden. Bei dieser Annahme wäre allerdings nicht einzusehen, warum nicht das gleiche Verhalten auch bei chemischen Blutgiften eintritt. Was die inneren Organe anlangt, so zeigen Leber und Nieren in allen mit diesen Blutgiften behandelten Tieren entweder hoch normale oder leicht erhöhte Zahlen der Gesamtlipoide, wobei im allgemeinen die Phosphatide stärker erhöht sind, ebenso wie das Unverseifbare, als die Fettsubstanzen. Für die Nieren gelten ähnliche Verhältnisse, nur dass hier die Anhäufung unverseifbarer Substanz mehr in den Vordergrund tritt (II. Nitrobenzolhund mit 15,24 pCt. der Trockensubstanz; I. Pyrodinhund mit 4,54, II. dito mit 3,72 pCt.)

Aus dem Dargelegten geht hervor, dass ähnlich wie im Blut, auch ohne dass man von sehr abnormem Fettgehalt sprechen kann wie bei mit Phosphor vergifteten Tieren, bei anämischen Zuständen Verschiebungen der Fettsubstanzen im Sinne einer Zunahme der eigentlichen Lipoide stattfinden. Offen zu lassen ist dabei die Frage, ob es sich um reparatorische oder um abnorme Einschwemmung dieser Substanzen aus dem Blut in die grossen Drüsen und verminderte Fähigkeit der letzteren, diese Substanzen abzubauen, handelt. Jedenfalls können die vorliegenden an sich nicht geschlossenen Befunde die Anregung dazu geben, bei Anämien klinisch und experimentell diesen Substanzen eine erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken und so vielleicht den causalen Zusammenhang zwischen Anämie und Verfettung aufzuklären.

Fettphanerose und Fettgehalt.

Wie aus den Protokollen hervorgeht und wie auch vorn bereits hervorgehoben ist, wurde in fast allen Fällen der anatomische Fettgehalt der Organe durch Sudanfärbung an Gefrierschnitten controlliert. Wenn auch natürlich diese Methode nicht völlig einwandsfrei ist, so ergibt sie

doch ein gewisses Aequivalentbild des vorhandenen Fettgehaltes. Zunächst möchte ich bemerken, dass es nie gelungen ist, auf diese Weise in den Herzen der vergifteten Tiere eine Verfettung nachzuweisen. Bei den Lebern war makroskopisch in der des ersten Phosphorhundes, der leider nicht mikroskopisch untersucht worden ist, sowie mikro- und makroskopisch des III. Phosphorhundes und der beiden mit Poleyöl vergifteten Tiere eine starke Verfettung nachweisbar. Es sind dies, wie aus den Tabellen hervorgeht, auch diejenigen Lebern, die chemisch maximale Gesamtlipoidwerte aufweisen. Bei den übrigen Tieren waren die Lebern nirgends degenerativ verfettet und die chemischen Werte für die Gesamtlipoide — denn nur diese kommen bei dem vorliegenden Befund in Betracht, da durch Sudan alle Fettsubstanzen imprägniert werden — waren nur in einzelnen Fällen aus der Norm fallende, jedoch nie in dem hohen Grade, wie die oben angeführten anatomisch und chemisch fettreichen Organe[1]).

Für die Nieren gelang es, in einer Reihe von Fällen eine Fettinfiltration in den Tubuli recti zu erzielen. Es sind dies 2 mit Toluylendiamin, die beiden mit Poleyöl, 2 mit Nitrobenzol und der mit El-Tor-Bouillon vergiftete Hund. Hier gibt der anatomische Befund nicht ein exaktes Bild vom reellen Fettgehalt; so ist beim I. Nitrobenzolhund nur sehr wenig fettartige Substanz (9,94 pCt.) in der Niere nachweisbar und doch eine Fettinfiltration eukenntlich. Diejenigen Tiere dagegen, die wie der II. mit Toluylen, der II. mit Poleyöl und der mit El-Tor sehr deutliche Verfettung in den Tubuli recti aufweisen, zeigen auch sämtlich abnorm hohe Gesamtlipoidwerte. Demgegenüber zeigt z. B. der II. Nitrobenzolhund mit 43,04 pCt. Lipoiden in der Trockensubstanz nur mässige Fettinfiltration in den Henleschen Schleifen. Hinzugefügt sei noch, dass es allerdings nie gelang, in den gewundenen Kanälchen eine Fetteinlagerung nachzuweisen. Dagegen konnte Pfeifer (Arch. f. wissensch. Tierheilk., Bd. 38, S. 98, cit. nach Centralbl. f. Biochemie u. Biophys., 1911/12. Bd. 12, S. 728) sowohl in geringem Grade unter normalen wie in gesteigertem Masse unter pathologischen Bedingungen in den Tubuli contorti der Hunde Fett auffinden, eine Erscheinung, die er als Fettsecretion deutet. Unter Zugrundelegung dieses Befundes wäre es hier möglich, dass es sich um eine Rückresorption weiter central ausgeschiedenen Fettes handelt; es sei denn, dass man eine elektive funktionelle Schädigung der Zellen der Tubuli recti durch das verabfolgte Gift annehmen will. Besonders hervorzuheben ist aus diesen Befunden noch die Tatsache, dass durch das Bakterientoxin (Vibrio-El Tor) solche Fettinfiltration ausgelöst werden kann.

Auf das Vorkommen einer Fettinfiltration im Sinne einer progressiven Ernährungsstörung hat besonders von Hansemann (Virchows Arch. f. pathol. Anat., 1897, Bd. 148, S. 355) nach dem Vorgange von Rosenstein neuerdings bei Vergiftungen mit Phosphor, Arsen und Sublimat aufmerksam gemacht. Diesem Befunde schliesst sich hier ein weiterer experimentell durch Bakterientoxin hervorgerufener an.

1) Für die Durchsicht der Präparate bin ich Herrn Geheimrat Beneke zu Dank verpflichtet.



Epikritische Betrachtungen.

Die vorliegenden Versuche haben die anfänglich aufgeworfenen Fragen nicht erschöpfend beantworten können; vor allem konnte der Ernährungszustand der Tiere nicht genügend berücksichtigt, noch eine constante Zusammensetzung der Nahrung innegehalten werden, wenn dieselbe auch eine ziemlich gleichmässige war, da die Tiere mit den Resten der Klinikskost gefüttert wurden. Bei der grossen Zahl der unternommenen Versuche würde es an sich schwer gewesen sein, eine Standardkost durchzuführen; hinzu kommt, dass die erkrankten Tiere wohl kaum ihrer Zusammensetzung und ihrem calorischen Werte nach constante Nahrungsmengen aufgenommen hätten. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, ein kohlehydrat- und fettfreies Futter zu verabfolgen, um eine Zufuhr von Fettbildnern auszuschliessen.

Dies alles liesse sich praktisch nur in einigen Stoffwechselversuchen von kürzerer Dauer und nicht bei monatelangen Beobachtungen verwirklichen. Aber selbst bei Innehaltung völlig gleicher Versuchsbedingungen kann man angesichts der verschieden individuellen Empfindlichkeit der Versuchtiere nicht ohne weiteres die gleiche chemische Organschädigung erwarten. Weiterhin ist unsere chemische Methodik in mancher Richtung nicht völlig ausreichend; so ist z. B. bei der Phosphatidbestimmung infolge der Trocknung der Organe die Möglichkeit einer fermentativen Spaltung ins Auge zu fassen. Das Gleiche gilt natürlich von den Eiweisskörpern. Jedenfalls wird man nur auf Grund eingehender Untersuchungen und Identificierung der einzelnen Spaltungsprodukte und nicht nur durch Bestimmung von Gruppenfractionen, wie dies hier geschehen musste, einen Einblick in etwaige abnorme Abbauverhältnisse der Proteinstoffe intra vitam erlangen. Auf den erörterten methodischen Schwierigkeiten beruht es zum Teil auch, dass das Herz, das mit den Stoffwechselvorgängen wahrscheinlich nicht in so regem Zusammenhange steht, Anomalien nicht erkennen liess.

Hierzu kommen eine Reihe weiterer Fragen, wie die nach dem gebundenen und freien Cholesterin, dem Neutralfett und den Fettsäuren, sowie nach der Säurereihe, der diese Körper angehören, welche alle gar nicht in den Kreis der Betrachtungen gezogen sind. Eine weitere Frage betrifft die Menge und Qualität der Fettdepots des tierischen Körpers, und die Zusammensetzung des eigentlichen Organfettes. Mit Rücksicht auf die Angaben früherer Autoren (Lindemann l. c., Taylor l. c., Kenneway und Leathes l. c.) wird man neben Phosphatiden und Cholesterin ganz besonders das Verhältnis des sogenannten „freien“ zum „gebundenen“ Fette sowie die Frage nach freien Fettsäuren und ungesättigten Säuren berücksichtigen müssen. Als letztes Kriterium einer abnormen Zusammensetzung wäre dann noch das biologische Verhalten der Fettsubstanzen, namentlich ihre hämolytische Wirksamkeit heranzuziehen.

Wenn man daher künftig zu weiteren Ergebnissen über die Frage der chemischen Abartung der Lipoidsubstanzen gelangen will, so wird es nötig sein, dass man bei möglichst gleichmässiger und kohlehydratfreier Nahrung (etwa Fischmehl) den Lipoidgehalt der parenchymatösen

Organe sowie, um sich ein Bild vom Fetttransport zu verschaffen, auch den des Blutes getrennt nach seinen Bestandteilen (Blutkörperchen, Plasma) untersucht, sowohl bei Vergiftungen, die schwere Verfettung und Nekrosen herbeiführen, wie auch solchen, die reine Blutgifte darstellen (Pyrodin, Nitrobenzol) und endlich bei Einwirkung von Bakterientoxinen. Auf diese Weise wird es möglich sein, principiell die Frage nach der verschiedenen Zusammensetzung des Depot- und Organfettes einerseits, des normalen und des Degenerationsfettes andererseits zu lösen und vielleicht auch unter Zuhilfenahme eines Stoffwechselversuches Näheres zu erfahren über die Möglichkeit der Fettbildung aus Eiweiss, welche uns indirekt auf dem Wege der Glykogenbildung bereits als experimentell erwiesen gelten kann.

Zusammenfassung.

Wenn nach Darstellung und Discussion der Versuche die wesentlichen allgemeinen Ergebnisse resümiert werden, so ergibt sich folgendes:

1. Für die Frage der pathologischen Fettablagerungen der parenchymatösen Organe im chemischen Sinne ist nicht allein die absolute Fettmenge, sondern vor allem die qualitative Zusammensetzung des Organfettes aus den einzelnen Lipoidsubstanzen massgebend.
2. Es wird diese Aufgabe dadurch ausserordentlich erschwert, dass bei vielen in Betracht kommenden Vergiftungen ein sehr starker, im Blute nachweisbarer Fettransport aus den Reservedepots des Körpers nach den grossen Drüsen zu stattfindet. Dieser Transport und die consecutive Fettinfiltration der Organe kann so stark sein, dass selbst bei schwer anatomisch und funktionell das Parenchym schädigenden Giften (Phosphor und Poleyöl) eine Verschiebung der Organlipoide nicht erkenntlich ist.
3. Im Gegensatz hierzu ist bei den reinen Blutgiften (Nitrobenzol, Arsenwasserstoff, Pyrodin) die Fettinfiltration eine geringere, anatomisch kaum merkliche, während hier sich trotz nur gering vermehrten Fettgehaltes zum Teil ein sehr erhebliches Plus an Lipoidsubstanzen sowohl im Blute, wie namentlich auch in der Niere nachweisen lässt. Hervorgehoben sei noch der abnorm hohe Cholesteringehalt in den Nieren einzelner Tiere (Nitrobenzol, Nasyk).
4. Unter gewissen, noch nicht geklärten Bedingungen ist eine absolute und relative Abnahme der Phosphatide nachweisbar (Leber bei Toluylendiamin), häufiger noch ist ein Gleichbleiben oder eine Zunahme der absoluten Phosphatidwerte infolge Fettransportes zu constatieren. Der relative Anteil der Phosphatide an den Gesamtlipoiden ist hierbei vielfach trotzdem niedriger als in der Norm. Diese Erscheinung beruht entweder auf der Einschwemmung eines phosphatidärmeren Lipoidgemisches durch Fetttransport oder auf auf einem abnormen nur zum Teil compensierten Abbau der Phosphatide. Dieser letzteren Annahme dürfte namentlich dort der Vorzug zu geben sein, wo das Blut relativ phosphatidreich, das fettinfiltrierte Organ jedoch phosphatidarm ist.



5. Bei groben degenerativen Verfettungen gibt das anatomische Bild ein gewisses Correlat des chemischen. Umgekehrt war in jedem Falle hochgradigster chemischer Verfettung dieselbe auch anatomisch nachweisbar. Bei geringerem Fettgehalt bestand mehrfach ein Gegensatz zwischen der gefundenen Lipoidmenge und dem anatomischen Bilde. Bemerkenswert ist die durch einzelne Gifte (Nitrobenzol, El Tor-, Nasyktoxin) hervorgerufene Fettinfiltration.

(Die Drucklegung der Versuchsprotokolle erfolgt im nächsten Heft.)

Druck von L. Schumacher in Berlin N 4.


Lisbeth Krause gez.

VII.

Aus dem Kiewer städtischen Alexander-Krankenhaus.

Zur Frage von den gegenseitigen Beziehungen zwischen Nervensystem und Zuckerkrankheit.[1]

(Experimentelle — klinische Untersuchung.)

Von

Dr. **P. Zagorowsky.**

Einleitung.

Die Pathogenese der Krankheitserscheinungen, welche auf dem Boden der Störung des Stoffwechsels entstehen, stellt ein Problem dar, dessen Lösung mit ausserordentlichen Schwierigkeiten verbunden ist, da der Forscher es hier mit zahlreichen und verschiedenartigen Einflüssen zu tun hat, die sich in manchen Fällen überhaupt gar nicht berechnen lassen. Eine der interessantesten und zugleich auch der am wenigsten aufgeklärten Fragen auf diesem Gebiete ist die Frage von dem Wesen der Zuckerkrankheit. Der Diabetes, als besondere Krankheit, war schon den Aerzten des Altertums bekannt, und fast seit der Erhebung der Medizin zur Wissenschaft sehen wir neben der Beschreibung der Symptome dieser Erkrankung zugleich auch Versuche, die Ursache ihrer Entstehung zu erklären. Die ersten systematischen Angaben über die Zuckerkrankheit knüpfen sich an den Namen Th. Willis und stammen aus dem XVII. Jahrhundert. Willis hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass der diabetische Harn von so süssem Geschmacke sei, als wenn er mit Honig oder Zucker vermischt wäre (quasi melle aut saccharo imbuta). Aber erst im Jahre 1835 lieferte Ambrosiani einen vollkommen präcisen Beweis für das Vorhandensein des Zuckers nicht nur im Harne, sondern auch im Blute der Diabetiker. Allein bis zum Anfang des vorigen Jahrhunderts waren angesichts des Mangels an wissenschaftlichen Untersuchungsmethoden alle über diese Frage geäusserten Hypothesen auf Vernunftschlüsse a priori gegründet. Erst mit der Entwicklung der experimentellen Physiologie, die zur Aufgabe hat, die normale Funktion der einzelnen Organe zu erforschen, und der experimentellen Pathologie, welche es ermöglicht, bei Tieren diese oder jene pathologische Erscheinung hervorzurufen, die von Symptomen begleitet ist, welche bei den gleichen Erkrankungen beim Menschen beobachtet werden, ist die Frage von dem Wesen des Diabetes auf wissenschaftlichen Boden gestellt worden. Der erste, welcher die Glykosurie, das Hauptsymptom des Diabetes, experimentell beobachtete, war Cl. Bernard,

1) Mit Demonstration von mikroskopischen Präparaten im Aerzteverein des Kiewer städtischen Alexander-Krankenhauses vorgetragen am 9. Oktober 1912.



der geniale Forscher des vorigen Jahrhunderts. Seine Versuche, diese Erscheinung zu erklären, haben das erste Licht auf dieses Gebiet der Pathologie geworfen und einen neuen Weg zur Lösung dieser dunklen Frage gewiesen — den Weg der experimentellen wissenschaftlichen Forschung. Auf Grund aller bis jetzt ausgeführten Untersuchungen ist eine ganze Reihe von Hypothesen und Theorien entstanden; allein eine Theorie, welche alle Formen der Zuckerkrankheit erklärt, existiert nicht, ja, selbst die Möglichkeit ihres Vorhandenseins wird von vielen Autoren nicht zugegeben. Im allgemeinen begegnen wir einer so grossen Zahl der verschiedenartigsten, mitunter sogar sich widersprechenden Theorien, dass es scheint, als wenn wir ungeachtet der Entwicklung der wissenschaftlichen Methoden uns noch immer nicht weit von der Vorstellung der Aerzte des Mittelalters entfernt hätten, welche, eines wissenschaftlichen leitenden Fadens bei der Erforschung dieser Frage entbehrend, die Ursache des Diabetes zu erklären suchten, indem sie nacheinander bald dem einen, bald dem andern Organe des menschlichen Körpers die Hauptrolle bei seiner Entstehung zuschrieben. In der Tat hält man gegenwärtig die Funktionsstörungen der verschiedenartigsten Organe für die Ursache dieser Erkrankung. In einer der letzten dieser Frage gewidmeten Arbeiten weist der Autor Meyer darauf hin, dass die einen in dem Diabetes eine allgemeine Ernährungsstörung sehen, die andern ihn für den Ausdruck einer Funktionsstörung der Leber halten, die dritten ihn als eine durch physische oder moralische Erschütterung bedingte nervöse Erkrankung ansprechen; die vierten glauben, dass der Diabetes infolge von Verringerung der Intensität der Glykolyse eintritt; einige Forscher weisen auf den Einfluss der Na- und Ca-Ionen hin, die in den Säften unseres Körpers aufgelöst sind; andere dagegen nehmen an, dass der Diabetes infolge einer Erkrankung der Nebennieren entstehen könne. Am verbreitetsten ist jedoch gegenwärtig die Ansicht, nach welcher die Hauptrolle bei der Entstehung des Diabetes dem Pankreas zufällt. Es gilt für eine feststehende Tatsache (Häusler), dass die Tätigkeit des Pankreas sich nicht auf seine Funktion als Verdauungsorgan beschränkt, sondern dass gleichzeitig hiermit eine besondere Substanz von ihm produziert wird, die nicht in den Darm ausgeschieden wird, sondern direkt ins Blut übergeht. Eben diese Ausscheidung — die sogenannte innere Sekretion — spielt nun auch eine wichtige Rolle in dem Kohlehydratstoffwechsel. Von besonderer Wichtigkeit ist hierbei der Umstand, dass die innere Sekretion durchaus nicht von der Verdauungsfunktion des Pankreas — der sogenannten äusseren Sekretion desselben — abhängt. Nach dem Zustande der einen Sekretion darüber zu urteilen, inwieweit regelrecht sich die andere vollzieht, ist keineswegs möglich, so dass die Verdauungsfunktion des Pankreas vollständig normal sein kann, während seine innere Sekretion fehlt und umgekehrt. Was den Einfluss des Pankreas auf die Entstehung des Diabetes betrifft, so existieren auch über diese Frage wiederum mehrere Gesichtspunkte. Vor allem stossen wir hier auf zwei Annahmen, mit deren Hilfe man die Entstehung des Pankreasdiabetes zu erklären bemüht war: nach der einen derselben wird eine bedeutende Glukosemenge in dem Pankreas



selbst zerstört, nach der anderen scheidet das Pankreas ein glykolytisches Ferment aus. Späterhin fanden einige Forscher eine Erklärung für diese Krankheit in der Anhäufung von diabetogener Substanz, die im Organismus produziert und in normalem Zustande dank der inneren Sekretion des Pankreas neutralisiert wird. Nach der Meinung anderer Autoren wirkt die innere Sekretion auf die Nervenzentren, von denen die Lebernerven entstammen, indem sie deren Tätigkeit paralysiert und die Leber hindert, eine zu grosse Glukosemenge in den Blutkreislauf auszuscheiden. Neben diesen Theorien existiert noch eine Lehre (Häusler), nach welcher die Tätigkeit des Pankreas im Sinne der Ausscheidung eines inneren Sekrets von der Zuckeranhäufung im Blute abhängt, und auf diese Weise erscheint die „überschüssige Zuckermenge im Blute als Erreger der Tätigkeit des Pankreas, der unmittelbar auf das letztere einwirkt". Ferner hat Pflüger eine Theorie begründet, nach welcher die Tätigkeit des Pankreas durch den Einfluss des Nervensystems erklärt wird. Seiner Meinung nach „ist in der Wand des Zwölffingerdarms ein an Ganglienzellen reiches nervöses Centralorgan gelegen, unter dessen Leitung die Pankreasfunktion steht". Als Resultat der Entfernung des Darmes ergibt sich Diabetes, — resp. in der Darmwand ist ein antidiabetisches Centrum gelegen. Endlich hat Loewy in jüngster Zeit eine neue Theorie aufgestellt, nach welcher das Pankreas eine Substanz produziert, welche auf die Hemmungsnerven des Plexus sympathicus einwirkt und so die Entstehung einer Hyperglykämie, die von den erregenden sympathischen Nerven hervorgerufen werden könnte, verhindert.

Die Aufgabe der gegenwärtigen Arbeit ist 1. eigene, die Erkrankung des Nervensystems beim Diabetes betreffende Beobachtungen mitzuteilen; 2. experimentelle, den Einfluss des sympathischen Nervensystems auf das Auftreten von Zucker im Harn betreffende Daten beizubringen.

Ueberblick über die Literatur.

(Pathologisch-anatomische Daten.)

Der erste in der Literatur veröffentlichte Fall von Pankreasdiabetes wurde im Jahre 1788 beobachtet. In diesem von Cowley beschriebenen Falle erwies sich das Pankreas als vollständig mit Concrementen angefüllt. Dieselben waren von weisser Farbe und verschiedener, die Dimensionen einer Erbse jedoch nicht übersteigender Grösse; die Oberfläche derselben war uneben, und sie bestanden deutlich aus mehreren kleineren Concrementen. Nach Cowley wurden nicht wenig analoge Beobachtungen veröffentlicht.

So wurden im Falle von Chopart in dem Pankreas ebenfalls Concremente gefunden.

Bright teilte einen Fall mit, wo das Caput des Pankreas mit den benachbarten Drüsen eine kugelförmige, mit dem Duodenum fest verwachsene Masse bildete. Das ganze Pankreas war knorpelhart anzufühlen und hatte eine glänzende gelbe Farbe.

Bouchardat beobachtete eine Atrophie des Pankreas mit vollkommener Obliteration des Ductus Wirsungianus.

Martson sah einen Fall von Scirrhus des Pankreas mit Obliteration des Ductus pancreaticus.

Cl. Bernard hat uns über zwei Diabetiker berichtet, bei denen das Pankreas von äusserst kleinen Dimensionen und atrophiert war.



Griesinger erwähnt, dass bei einer von seinen während des Diabetes plötzlich verstorbenen Kranken das Pankreas atrophiert und weich befunden wurde; es wog nur 68,0 g, während sein Normalgewicht 90,0—120,0 g beträgt.

Im Falle von Lecorché ist das Pankreas klein, atrophiert.

Harley hat einen Abscess im Caput des Pankreas mit nachfolgender Verstopfung und Erweiterung des Ausführungsganges beobachtet.

Recklinghausen beobachtete zwei Fälle; in einem derselben war nur ein Teil des Caput des Pankreas erhalten geblieben, der ganze mittlere Teil aber in eine Cyste von der Grösse eines Kindskopfes verwandelt — in dem anderen jedoch erwies sich das Pankreas, dessen Form und Umfang erhalten geblieben waren, als vollständig fettig degeneriert.

Lusk fand bei der Sektion eines Diabetikers ein völlig verkalktes Pankreas als einzige Veränderung.

Klebs und Munk konnten bei der Sektion eines Diabetikers mit blossem Auge kein normales Pankreasgewebe finden und erst unter dem Mikroskop gelang es ihnen, das Vorhandensein von Zellresten zu constatieren. Gleichzeitig erwiesen sich auch im Plexus coeliacus Veränderungen, denen die Autoren die vornehmlichste Bedeutung für die Entstehung des Diabetes zuschreiben.

Schaper fand in einem Falle Sklerose und fettige Degeneration des Drüsenepithels.

Harnack hat eine vollständige fettige Degeneration des Pankreas gesehen.

Israel teilte einen Diabetesfall mit, wo bei der Sektion Nekrose des Pankreas gefunden wurde.

Hartsen beobachtete in zwei Fällen von Diabetes eine soweit ausgeprägte Atrophie des Pankreas, dass es als solches nicht mehr zu erkennen war.

Fles sah eine völlige Umwandlung der Drüse in Bindegewebe.

Cruppi sah eine starke Atrophie und Sklerose des Pankreas.

Caplick fand in einem Falle das Pankreas vollständig fettig degeneriert.

Elliotson fand in einem Falle von Diabetes das Pankreas ganz und gar mit weissen Concrementen angefüllt.

Frerichs teilt die Resultate der Sektion von zwei Diabetikern mit, wobei sich in beiden Fällen das Pankreas verkleinert und schlaff erwies (es wog einmal nur 45,0 g) mit gleichzeitiger Bindegewebswucherung und Atrophie der Drüsenlappen.

Rayer, Skoda und Flecles führen je einen Fall von Atrophie des Pankreas an.

Im Falle von Sylver wurde das stark atrophierte Pankreas mit Mühe gefunden; es war fettig degeneriert und rund um den Hauptausführungsgang verkalkt.

Zenker fand in drei Fällen eine völlige fettige Degeneration des Pankreas. Die Patienten dieses Autors starben plötzlich infolge eines Blutergusses in die Substanz des Pankreas. Ausserdem fand sich in einem Falle eine starke venöse Hyperämie des Ganglion semilunare.

Im Falle von Seegen erwies sich das Pankreas als um die Hälfte verkleinert, weich, Plexus coeliacus klein, schlaff.

Bouchardat beschreibt einen Fall von Atrophie und einen Fall von Krebs des Caput des Pankreas.

Scheube sah eine Atrophie des Pankreas.

Cantani führt die Resultate von vier Sektionen bei Personen an, die an Diabetes gestorben waren; in allen Fällen wurden atrophische Veränderungen mit fettiger Degeneration des Drüsenepithels des Pankreas beobachtet.

Lancereaux beobachtete zwei Diabetesfälle; in einem derselben war das Pankreas im mittleren Drittel verschwunden, indem es hier ein Bindegewebsbrückchen bildete, in dessen Bereich der Ausführungsgang obliteriert war; Caput und Cauda desselben waren atrophiert — Verdickung der bindegewebigen Scheidewände und fettige Degeneration des Epithels. Im zweiten Falle war das Pankreas stark atrophiert;

die Ausführungsgänge erweitert und mit umfangreichen Concrementen aus kohlensaurem Kalke angefüllt. Plexus solaris ein wenig hypertrophiert.

Goodmann sah einen Fall von Atrophie des Pankreas, in dem sich im Ausführungsgang Kalkconcremente vorfanden.

Servaix sah einen von bronzefarbener Hautverfärbung, Neuralgia coeliaca und Glykosurie begleiteten Pankreaskrebs.

Friedreich teilt einen Fall mit, wo das Pankreas von sehr kleinen Dimensionen und vollständig fettig degeneriert war.

Grossmann beobachtete fettige Degeneration des Pankreas; gleichzeitig war auch eine Hirngeschwulst vorhanden.

Rühle sah einen Fall von starker Cirrhose des Pankreas, verbunden mit einer apfelgrossen Geschwulst, welche mit frischen Blutgerinnseln angefüllt war, und mit bedeutender Ektasie des Ductus Wirsungianus.

Gille beschreibt einen Fall, wo das Pankreas infolge Vorhandenseins einer grossen Anzahl von Steinen atrophiert war.

Jaksch sah auch eine stark ausgeprägte Atrophie des Pankreas.

Notta sah einen Fall von Verfettung des Pankreas.

Guelliot beschrieb einen Fall, wo fettige Degeneration des Drüsenepithels, Hyperplasie des Bindegewebes und eine nussgrosse Geschwulst im Caput der Drüse vorhanden waren.

In drei Fällen von Baumel war einmal das Pankreas mit Concrementen angefüllt, einmal war eine Gewebswucherung mit gleichzeitiger fettiger Degeneration der atrophierten Ueberreste des Drüsengewebes vorhanden, und in einem Falle fand sich Hyperplasie des Bindegewebes mit stellenweise erfolgter fettiger Degeneration des Drüsengewebes.

Duffey fand bei der Sektion eines Diabetikers Pankreaskrebs.

In vier von Windle beobachteten Fällen war zweimal eine trübe Schwellung des Epithels mit Verkleinerung des Pankreas vorhanden; einmal Bindegewebswucherung mit fettiger Degeneration des Epithels, und einmal wurde statt des Pankreas ein Bindegewebsstreifen, der nicht einmal Spuren von Drüsengewebe aufwies, gefunden.

Besançon fand bei der Sektion das Pankreas klein (50,0 g) und fettig degeneriert.

Bouisson beobachtete Pankreassklerose, wobei der Ductus Wirsungianus, wie auch das Caput der Drüse mit Concrementen angefüllt waren.

Saundby, der ein überaus eingehendes Verzeichnis der sowohl in seinen eigenen, als auch in früher von anderen veröffentlichten Fällen erhaltenen Sektionsbefunde bei Diabetes anführt, sagt: „unter meinen 15 Fällen war das Pankreas siebenmal atrophiert, viermal anormal hart, fibrös und viermal normal.“ Von allen bei der Sektion gefundenen Veränderungen hält Saundby die Veränderungen des Pankreas für am wichtigsten und lässt erst dann die in den abdominalen sympathischen Ganglien vorgefundenen gelten.

Lépine führt einen Fall an, wo in dem makroskopisch normalen Pankreas sich mikroskopisch eine Bindegewebswucherung um die Drüsenlappen zeigte.

Thiroloix fand bei der Sektion eines Diabetikers, dass das Pankreas in einen fibrösen Strang verwandelt war. Gleichzeitig war auch eine Hypertrophie des ganzen gangliösen Apparats, d. h. des Plexus solaris, vorhanden.

Im Falle von Sottas war das Pankreas ganz und gar mit Concrementen angefüllt. Unter dem Mikroskop zeigte sich ausserdem Hyperplasie des Bindegewebes und fettige Degeneration des Drüsenepithels.

Tollemer beschrieb einen Fall, wo das normal grosse Pankreas sich consistenter als in der Norm anfühlte. Unter dem Mikroskop wurde gefunden: Drüsengewebe stark atrophiert, Bindegewebe hingegen hyperplastisch. Ihren normalen Um-



fang verdankt die Drüse ihrer Verfettung: das Fett war zwischen die atrophierten Drüsenlappen eingedrungen.

Leva fand in allen drei von ihm beobachteten Fällen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Atrophie des Pankreas.

Im Falle von Schabad war das Pankreas um das drei- bis vierfache verkleinert, von fester Consistenz. Das Drüsengewebe war atrophiert und wies stellenweise Pigment- und Vakuolendegeneration auf; hin und wieder war eine verstärkte Bindegewebswucherung bemerkbar.

Lemoine und Lannoix fanden in vier von ihnen untersuchten Fällen im Pankreas sklerotische Veränderungen, als deren Ausgangspunkt die Umgebung der Gefässe, besonders der Venen und Lymphgefässe diente.

Thiroloix fand in einem Falle ausgesprochene Atrophie des Pankreas mit gleichzeitiger multipler Obliteration der Ausführungsgänge.

Eichhorst beschrieb zwei Fälle von Diabetes, wo bei der Sektion Veränderungen im Pankreas vorgefunden wurden. In dem einen Falle zeigte die sehr kleine Dimensionen aufweisende und auf dem Querschnitt der normalen Körnchenbeschaffenheit entbehrende Drüse unter dem Mikroskop das Bild einer sehr verbreiteten Coagulationsnekrose. In dem anderen erwies sich das Pankreas als von erstaunlich kleinen Dimensionen.

Harley teilt zwei Fälle mit. In einem derselben waren Corpus und Cauda des Pankreas in einen fibrösen Strang umgewandelt. Im Caput waren eine kirschgrosse mit eiteriger graugelber Flüssigkeit angefüllte Höhle und eine Menge kleiner inmitten eines sklerotischen Gewebes gelegener Abscesse vorhanden. In dem anderen Falle bestand Krebs des Caput des Pankreas, welcher den Ductus choledochus zusammenpresste.

Williamson führt zwei Fälle von Diabetes an, welche von Veränderungen im Pankreas begleitet waren. In dem einen Falle wies die Drüse ein vergrössertes Gewicht auf und war stark cirrhotisch. Ductus pancreaticus erweitert, bildet stellenweise mit kleinen Steinchen angefüllte Vorstülpungen. In dem anderen ist das Pankreas atrophiert, weich, wiegt zweimal so wenig als in der Norm, ist stellenweise fettig degeneriert.

Thiroloix sah einen Fall, wo Epitheliom des Caput des Pankreas, Obliteration des Ductus Wirsungianus, Cirrhose und Atrophie des übrigen Teiles der Drüse vorhanden waren.

In einem von Freyhan beobachteten Falle war Lithiasis des Pankreas vorhanden, durch die eine in fettiger Degeneration zum Ausdruck gelangte Atrophie des genannten Organes hervorgerufen worden war. In einem andern Falle wurde an der Stelle des Pankreas ein Körper gefunden, welcher an Grösse und Form demselben gleichkam, aber fast ausschliesslich aus Fettgewebe bestand; ausserdem sassen im Schwanzteile des Ausführungsganges Steinchen (kohlensaurer Kalk und Cholesterin).

Fleiner beschrieb 2 Fälle, in denen Lithiasis pancreatica mit nachfolgender Atrophie des Pankreas bestand.

Lichtheim teilte einen Fall von durch Lithiasis pancreatica bedingter Pankreascirrhose mit.

Williamson untersuchte das Pankreas in 15 Fällen von Diabetes mellitus: in 7 war das Pankreas normal, in zwei atrophiert, in zwei war die Atrophie von fettiger Degeneration begleitet, in zwei war eine mehr oder weniger begrenzte Cirrhose, und in einem eine äusserst verbreitete Cirrhose mit Bildung von Verlötungen vorhanden; (über den 15. Fall ist nichts gesagt). In einem von den 15 Fällen wurde eine Hirngeschwulst gefunden.

Jarussow beschreibt 4 Fälle von Diabetes. Nur in einem derselben bestand makroskopisch eine stark ausgeprägte Atrophie des Pankreas. Die mikroskopische

Untersuchung des Pankreas zeigte aber in allen vier Fällen eine fettige Degeneration der Zellelemente und eine vornehmlich um die Drüsengänge herum lokalisierte Bindegewebswucherung.

Bei der Durchsicht dieser Arbeiten sehen wir, dass ihrer im Grunde genommen nicht allzu viele sind, und dass unter den vorhandenen bei weitem nicht allen eine wesentliche Bedeutung für die eine oder andere Lösung der hier berührten Frage zukommt. Einige von ihnen sind auf ungenügend untersuchtes Material gegründet, andere betrachten die uns interessierende Frage nur beiläufig. Und nur einige berühren sie unmittelbar, und mehr oder weniger vollständig. Ausserdem ziehen nicht alle auch die mikroskopischen Veränderungen mit in Betracht. Es ist natürlich, dass solche Arbeiten (ohne mikroskopische Untersuchungen) kaum eine besondere Bedeutung beanspruchen können. Ferner zeigten sich in allen citierten Diabetesfällen die Veränderungen des Pankreas nicht als einziger postmortaler Befund; gewöhnlich waren sie neben Veränderungen anderer Organe vorhanden, denen jedoch von den Autoren gar keine Bedeutung für die Entwicklung des Diabetes zugeschrieben wurde. Nichtsdestoweniger erwähnen wir von diesen Veränderungen anderer Organe die des Plexus coeliacus, weil in denjenigen Fällen, wo ihnen Beachtung geschenkt wurde, ausser dem Pankreas auch diese sich als verändert erwies. Als Beleg für das Obengesagte mögen folgende Fälle dienen:

1. **Munk**: Atrophie des Pankreas; Atrophie des Plexus coeliacus.
2. **Seegen**: Diabetes mit Abmagerung; Plexus coeliacus klein, schlaff, von deutlich grauer Farbe.
3. **Jaccoud**: Bronzefärbung und Glykosurie; Magenkrebs; die benachbarten Nerven durch die peripankreatischen Ganglien zusammengepresst; Pankreas normal.
4. **Bouisson**: Nn. vagi von den Mediastinalganglien umgeben; Pankreas von normalem Umfang, Lithiasis.
5. **Richer**: Magenkrebs und Glykosurie; Pankreas hart, vergrössert, Plexus solaris von gangliösen umfangreichen festen Massen umgeben.
6. **Lancereaux**: Die Ganglien des Plexus coeliacus von fester Consistenz und vergrössertem Umfang.
7. **Recklinghausen**: Plexus solaris von fester Consistenz und weisser Farbe.
8. **Auscher**: Pankreas normal; Hypertrophie des Plexus solaris.
9. **Besançon** constatierte in einem Falle von Pankreasdiabetes eine ungeheure Hypertrophie der Semilunarganglien mit gleichzeitiger Atrophie des Pankreas.
10. **Cavazzani** sah einen Fall von Diabetes mit normalem Pankreas, wo aber starke Veränderungen des Sympathicus vorhanden waren.
11. **Hale-White** fand in vier Fällen von Diabetes tiefgreifende Veränderungen im Sympathicus mit gleichzeitiger Veränderung des Ganglion semilunare.
12. **Poniclo** fand auch eine starke Atrophie des sympathischen Nerven in 5 Diabetesfällen.

Die bisher angeführten Fälle sprechen für den vermutlichen Zusammenhang zwischen den Erkrankungen des Pankreas, als dem ursächlichen Moment, und dem Auftreten des Diabetes, als einer sichtbaren Folge einer solchen Erkrankung.

Doch sind in der Literatur auch Fälle von Diabetes mitgeteilt, die in ihrem Verlaufe das zuerst von Lancereaux geschilderte klinische



Bild des Pankreasdiabetes aufwiesen, und wo nichtsdestoweniger Veränderungen im Pankreas bei der Sektion fehlten.

Hierher gehören die von den folgenden Autoren beschriebenen Fälle: 1. Mollard, 2. Ascher, 3. Lépine, 4. Cavazzani, 5. Jaccoud.

Aus der Durchsicht der oben angeführten pathologisch-anatomischen Daten geht hervor, dass von den im Pankreas vorgefundenen Veränderungen die atrophischen am häufigsten vorkommen. Es wurden solche Veränderungen unter den 109 angeführten Sektionen 73 mal beobachtet (66,9 pCt.). Sodann folgt die fettige Degeneration mit 13 mal (11,9 pCt.), ferner: Steine (Lithiasis) 12 mal (11 pCt.), Krebs 7 mal (6,4 pCt.), Cysten 2 mal (1,8 pCt.), Abscess und Nekrose des Pankreas je 1 mal (0,9 pCt.).

Was nun die Veränderungen des Nervensystems beim Diabetes betrifft, so finden wir die ersten Hinweise hierüber bei Steinthal, der eine sehr kurzgefasste Beobachtung über diesen Gegenstand in der Deutschen Klinik 1858 veröffentlicht hat. Etwas vollständiger und ausführlicher ist eine Untersuchung des französischen Gelehrten Maréchal de Calvi, welcher im Jahre 1864 bereits die Möglichkeit hatte, eine diese Frage behandelnde Monographie zu veröffentlichen. Im Jahre 1873 erschien eine umfangreiche französische Arbeit über die Veränderungen des Nervensystems beim Diabetes. Der Autor derselben, Christi de Buoli, bringt in seinen Untersuchungen sehr viel Neues für seine Zeit, und das in seinen Händen befindliche Material bearbeitet er mit viel grösserem Verständnis und viel umfassender als seine Vorgänger. Diese ersten, die Nervenerkrankungen bei der Zuckerkrankheit behandelnden Arbeiten haben gegenwärtig nur ein historisches Interesse. Nichtsdestoweniger ist das Verdienst dieser Autoren gross, denn sie haben die Aufmerksamkeit der Gelehrten auf eine ganz neue Aetiologie der Nervenerkrankungen, welche bis dahin völlig unbekannt war, gelenkt. Mit ihrer persönlichen Arbeit und ihren Kenntnissen haben sie nur die ersten Schritte für den Aufbau der zukünftigen Lehre getan, aber mit dem Fortschritt der klinischen Untersuchungsmethoden, mit der Erweiterung des medizinischen Gesichtskreises und dank dem ungeheuren Fortschritt in der Erforschung der Nervenkrankheiten — wurden die von ihnen gelegten Grundlagen sehr bald weiter ausgebaut. Es entstanden neue präcisere Arbeiten; einzelne Versuche, die schon bekannten Tatsachen zu systematisieren, wurden gemacht und eine rationelle und zugleich völlig neue Gruppierung des Materials vorgenommen. Allmählich stellte sich heraus, dass beim Diabetes nicht nur die Ganglien und Verzweigungen des sympathischen Nerven Veränderungen ausgesetzt sind, sondern auch das Centralnervensystem — Gehirn und Rückenmark — und seine peripheren Abschnitte. Ferner hat sich bei sorgfältiger klinischer Beobachtung der Diabetiker ergeben, dass sogar die höheren psychischen Centren bei dieser Erkrankungsform in Mitleidenschaft gezogen werden können. So wurde hauptsächlich durch die Arbeiten der französischen Autoren (Legrand du Saulle, Marie, Fassy) beim Diabetes Veränderung des Charakters vermerkt. Zuweilen entwickeln sich bei Kranken dieser Art Geiz, Hochmut, Ehrgeiz, Egoismus und andere moralische Schwächen. In den späteren und höchsten Stadien des Diabetes haben Legrand du Saulle und gleichzeitig Landenheimer, Féré-Bernard, Lecorché und andere Veränderung der Gemütsverfassung, Apathie, Verfall der geistigen Frische, Urteilsschwäche und Verlust des Gedächtnisses vermerkt. Aehnliche Symptome veranlassten die Autoren (Holstein, Sekeyan, Bond und andere) zu behaupten, dass der Diabetes sogar zur Entwicklung von echten psychischen Erkrankungen führen könne. Wirklich bestätigen einzelne klinische Beobachtungen diese Voraussetzung. So beobachtete Binswanger akute Verwirrtheit beim Diabetes nach Amputation eines gangränösen Fusses, die im weiteren Verlauf in Schwachsinn



überging. Landenheimer, der diese Frage sorgfältig bearbeitet hat, unterscheidet akute und chronische psychische Störungen beim Diabetes. Die ersteren kommen sehr häufig vor. Zu den akuten psychischen Leiden bei der Zuckerkrankheit rechnet er das Coma diabeticum, sowie sein Aequivalent, welches in akuter psychischer Erregung zum Ausdruck gelangt und gewöhnlich in den letzten Perioden der Krankheit auftritt. Viel seltener werden nach der Meinung dieses Autors beim Diabetes chronische Erkrankungsformen beobachtet. Charpantier, der bekannte Pariser Psychiater (in der Salpetrière), der sich ganz besonders für die Frage von den Veränderungen der Psyche beim Diabetes interessiert hat, erklärt nachdrücklich, dass die Zuckerkrankheit sogar eine Dementia paralytica verursachen kann. Diese Behauptung ist um so wertvoller, als eine ganze Reihe andrer Autoren, von denen wir Schüle, Maréchal de Calvi, Frerichs, Sommer, Landenheimer erwähnen, die Entwicklung einer typischen progressiven Paralyse (Dementia paralytica) während der Zuckerkrankheit beobachtet haben. Die Symptome dieser Geisteskrankheit verschwanden jedoch bald nach Verordnung einer antidiabetischen Kur. Infolgedessen schlägt Landenheimer vor, eine solche psychische Erkrankungsform Pseudoparalysis diabetica zu nennen.

Viel häufiger als psychische Leiden wurden Affektionen einzelner Hirncentren beobachtet. Maréchal de Calvi, Lépine et Blanc, Drouineau, Corneille, Naunyn und viele andere, welche sich für diese Frage interessierten und die Möglichkeit hatten, ihre Beobachtungen pathologisch-anatomisch zu prüfen, constatierten beim Diabetes eine Affektion sowohl der Hirnrinde, als auch der tiefgelegenen Teile des Centrum Vieussenii. Klinisch kamen diese Affektionen verschieden zum Ausdruck. In einigen Fällen waren sie von dauernder Erregung des Centralnervensystems begleitet und äusserten sich als Zittern der Extremitäten, Zucken derselben, Krämpfe, Zuckungen und sogar als echte Anfälle von Convulsionen mit Verlust des Bewusstseins und den übrigen für die Epilepsie charakteristischen Erscheinungen. Jacoby machte mehrere solcher Beobachtungen an Diabetikern, bei welchen anfangs leichte Zuckungen bemerkt wurden, die im weiteren Verlauf in Convulsionen mit Bewusstseinsverlust und den übrigen für die Epilepsie typischen Kennzeichen übergingen. In einem seiner Fälle, wo keine antidiabetische Behandlung angewandt wurde, gingen die Krampfanfälle in dauernde Schlafsucht über, die mit dem Tode endete. In einem anderen verschwanden die schweren Anfälle mit der Verordnung der antidiabetischen Behandlung, während das petit mal weiter bestand. In einem dritten Falle erholte sich sein Patient, der schon früher an Diabetes gelitten hatte und nun an Epilepsie erkrankt war, seit der Verordnung der antidiabetischen Therapie: der Zucker verschwand aus dem Harne, das Körpergewicht und seine Kräfte nahmen zu, gleichzeitig verschwanden auch die Krämpfe und die anderen Erscheinungen der Hirnreizung. Bekannter jedoch sind diejenigen Hirnaffektionen bei Diabetes, die nicht von Reizung bestimmter Centren, sondern von dem Verlust ihrer Funktion oder von einer Abschwächung der letzteren begleitet sind. Klinisch gelangt dieses in Abhängigkeit von der Lokalisation des betroffenen Centrums in Hemiplegie, Monoplegien, Aphasie usw. zum Ausdruck. Hemiplegien werden bei den an der Zuckerkrankheit Leidenden von vielen Autoren vermerkt, zu denen Maréchal de Calvi, Corneille, Drouineau, Naunyn, Marinesco u. a. gehören. Als eine sehr typische Form der Hemiplegie beim Diabetes gilt die Hemiplegia alternans, die eine besonders sorgfältige Untersuchung durch Bernard-Féré erfahren haben. Angeregt durch Charcot, haben diese Gelehrten diese Form der Affektion der Hirnnervencentren beim Diabetes sehr ausführlich beschrieben, und ihre Untersuchungen sind durch die Arbeiten ihres Landsmannes Ogle in vollem Umfange bestätigt worden.

Etwas später als die Hirnleiden wurden die organischen Affektionen des Rückenmarks und der peripheren Nerven vermerkt. Ueber die Leiden dieser Bezirke, welche ein grosses praktisches Interesse darbieten und eingehender behandelt zu werden verdienen, ist jedoch nur eine überaus spärliche Literatur vorhanden.



Was die Affektionen des Rückenmarks betrifft, so ist sowohl ihre Symptomatologie, als auch die Verteilung der organischen Veränderungen in demselben überhaupt sehr unbestimmt und sehr wenig erforscht. Aus den Beobachtungen, die weiter unten citiert werden, ist jedoch ersichtlich, dass in den bisher veröffentlichten Fällen die Degeneration selten ein einzelnes gesondertes Funktionssystem erfasst, sondern meistenteils sind mehrere derselben gleichzeitig betroffen. Der grösseren Genauigkeit halber führen wir hier in extenso die ganze in der Literatur vorhandene Casuistik der organischen Affektionen des Rückenmarks an.

Nonne hat eine Patientin von 64 Jahren beschrieben, welche während der letzten vier Lebensjahre an der Zuckerkrankheit gelitten hatte. Im zweiten Jahre dieser Krankheit entwickelten sich bei ihr Parese und absteigende Muskelatrophie in beiden oberen Extremitäten ohne irgend welche Schmerzen und Parästhesien. Bei der objektiven Untersuchung wurde die Sensibilität normal befunden; hingegen zeigten die Nerven der betreffenden Extremitäten eine partielle Degenerationsreaktion. Sehnen- und Periostreflexe derselben Körperteile leicht geschwächt, Nervenstämme unempfindlich gegen Compression; Muskelkraft stark herabgesetzt; bei passiven Bewegungen erwiesen sich die betroffenen Extremitäten als vollkommen schlaff. Nach einem halben Jahre wurden beide unteren Extremitäten von einer analogen Affektion betroffen mit Wiederholung des analogen Bildes: Entwicklung von Muskelatrophie mit partieller Degenerationsreaktion, Verlust der (Knie-) Sehnenreflexe, ohne Rigidität der passiven Bewegungen und ohne Sensibilitätsstörungen. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde im Rückenmark eine starke Verminderung der Zellen in den Vorderhörnern des Halsabschnittes vorgefunden; unter den erhalten gebliebenen Zellen war nicht eine einzige normale. Das Myelinfasernetz der grauen Substanz war sehr viel spärlicher geworden; die Vorderhörner waren stark degeneriert. Der gleiche Krankheitsprozess wurde auch in den Vorderhörnern des Brust- und Lendenabschnitts des Rückenmarks gefunden, allerdings war derselbe hier schwächer ausgeprägt; hier und da konnte man eine normale Zelle mit sichtbarem Kern antreffen; die Vorderhörner der Brust- und Lendensegmente enthielten nur eine unbedeutende Anzahl normaler Myelinfasern. Degeneriert waren ausserdem die Seiten- und Vorderstränge; die Fasern derselben waren deutlich, obschon nicht sehr intensiv rarefiziert; die Neuroglia erschien leicht verdichtet und verdickt. Diesen letzteren Prozess spricht der Autor als primäre einfache Atrophie der Myelinfasern an, und sieht in der Verdickung der Neuroglia eine sekundäre Erscheinung. Die Hinterhörner waren in der ganzen Ausdehnung des Rückenmarks normal; die Rückenmarksgefässe waren nicht verändert. Die peripheren Nerven zeigten eine deutlich ausgeprägte Atrophie der Myelinfasern. Die von den betroffenen Nerven innervierten Muskeln waren gleichfalls atrophiert. Der Autor qualifiziert seinen Fall als Poliomyelitis anterior und liefert den Nachweis, dass der Diabetes eine isolierte Affektion der Vorderhörner nach sich ziehen kann. Er gründet seine Diagnose hauptsächlich erstens auf das klinische Bild, zweitens auf die durch die pathologisch-anatomische Untersuchung erhaltenen Daten, d. h. die erwähnten, stark ausgeprägten Veränderungen der Zellelemente. Diese Beobachtung von Nonne, welche eine ausschliessliche Affektion der Vorderhörner vermerkt, steht in der Literatur ganz vereinzelt da. Etwas häufiger sind die in den Hinterhörnern lokalisierten Veränderungen vermerkt. Kalmus beschrieb zwei Diabetiker, nach deren Tode er die Möglichkeit hatte, das Rückenmark zu untersuchen. In dem einen Falle, wo das klinische Bild nur sehr kurz gefasst ist, hatte der Kranke eine antisyphilitische Behandlung durchgemacht, und während seines Aufenthaltes zur Behandlung der Zuckerkrankheit im Krankenhause deutliche Anzeichen von Mercurialismus aufgewiesen. Die mikroskopische Untersuchung stellte in diesem Falle eine scharf ausgeprägte Veränderung der Burdachschen und Gollschen Stränge in der Intumescentia cervicalis des Rückenmarks fest, welche sich als besonders stark betroffen erwiesen. Ihre Nervenfasern waren ganz verschwunden, während die bindegewebige Stützsubstanz ein vollkommen normales



Aussehen zeigte. Die Entartung der Fasern der Hinterhörner nahm in der Richtung nach oben und unten schnell ab, so dass im verlängerten Mark und in den Brustsegmenten des Rückenmarks gar keine Abweichungen von der Norm zu bemerken waren. Anlässlich dieser Beobachtung von Kalmus muss bemerkt werden, dass die von ihm beschriebenen Veränderungen schwerlich ausschliesslich für den Diabetes typisch sind. Die im gegebenen Falle höchst verwickelte Aetiologie — Syphilis, Mercurialismus und Diabetes — gestattet es nicht, die im Rückenmark vorgefundenen Veränderungen ausschliesslich der Zuckerkrankheit zuzuschreiben. Der zweite Fall desselben Autors ist, was die klinische Seite anbetrifft, ebenso dunkel, vom ätiologischen Standpunkt aus jedoch einwandfreier; ausser Diabetes war in demselben keine einzige andere vorausgegangene schwächende Krankheit zu finden; leider ist das Rückenmark dieses Patienten nicht mikroskopisch untersucht worden; bei der Besichtigung mit blossem Auge wurden aber nur in den Burdachschen Strängen Veränderungen vermerkt. Hensay untersuchte das Rückenmark von sieben Diabetikern, die sich in der Strassburger Klinik unter Naunyns Beobachtung befunden hatten, und fand in zwei Fällen Veränderungen. In einem derselben bestand eine schwache Degeneration einer geringen Anzahl von Fasern des oberen Teiles des Halsmarks in den den Hinterhörnern des XI. Nerven anliegenden Bündeln. Die Wurzeln dieses Nerven selbst erwiesen sich als unverändert. Auf dem Boden des 4. Ventrikels, nahe vom Kern des X. Hirnnerven, fand sich ein unbedeutender Bluterguss. Ausserdem waren die kleineren Hirngefässe hyperämisch ohne Veränderungen ihrer Wände und ohne Degeneration des sie umgebenden Nervengewebes. Im zweiten Falle umfasste die Degeneration zwei umschriebene Stellen in den Hintersträngen mit vollkommen symmetrischer Anordnung auf der Grenze zwischen den Gollschen und Burdachschen Strängen; die vorderen Teile dieser degenerierten Bezirke gingen ineinander über, indem sie sich in einem stumpfen Winkel hinter der hinteren Commissur begegneten; die hinteren Abschnitte dieser dreieckigen Figur, in deren Umrissen der entartete Faserbereich in die Erscheinung trat, reichten nicht bis an den Rand des Rückenmarks; diese Veränderung der Hinterstränge erstreckte sich nach oben und nach unten in der ganzen Ausdehnung des Rückenmarcks vom Hals- bis zum Lendenabschnitt. Eine sehr merkwürdige Erscheinung boten die Hinterwurzeln des Lendenmarks dar. Auf dem Querschnitt wies nur der centrale Teil der Wurzel Myelinfasern auf, die sich noch nach Weigert und Pal färbten; die Randpartien aber waren vollständig degeneriert. Die erhalten gebliebenen Myelinfasern aus dem centralen Teile der Wurzel waren jedoch nicht völlig normal. Ihre Myelinhülle färbte sich in den peripheren Schichten nach Weigert, während die dem Achsencylinder anliegenden Teile entweder farblos oder trübe erschienen. Recklinghausen, der diese Präparate gesehen hat, hielt diese Veränderungen der Wurzeln für Artefakte.

Sandmeyer untersuchte einen Fall von Diabetes und fand, nachdem er das Rückenmark nach Marchi bearbeitet hatte, überall eine Degeneration der Gollschen Stränge im Anfangsstadium. Die angeführten Beobachtungen der drei letzten Autoren vermerken Veränderungen hauptsächlich in den Hintersträngen des Rückenmarks. Wie schon erwähnt, sind auch combinierte Rückenmarksleiden beim Diabetes beschrieben worden, wo ausser der Veränderung in den hinteren Bahnen gleichzeitig auch die Vorderhörner der grauen Substanz betroffen waren. Gewöhnlich erweist sich hierbei auch das periphere Neuron als in Mitleidenschaft gezogen. Eine sehr interessante Ausnahme bildet in dieser Beziehung die Beobachtung von Williamson, in dessen Falle dieser Abschnitt des Nervensystems keinerlei besondere Veränderungen aufwies. Die Untersuchung Williamsons betrifft einen 52jährigen Diabetiker mit Arteriosklerose und Atrophie der Muskeln des Schultergürtels und des Oberarms; seine Sensibilität war normal geblieben, die Kniereflexe fehlten eine Zeit lang, stellten sich aber nach kurzdauerndem Ausbleiben wieder ein. Nach dem Tode fand man bei diesem Patienten Degeneration der Hinterstränge in den Hals- und Brustsegmenten



des Rückenmarks. Die Achsencylinder von zahlreichen Fasern waren stark angeschwollen. Die Neuroglia ist nur im Halsabschnitt leicht vermehrt. Die Zellen der Vorderhörner sind in dem unteren Brustabschnitt des Rückenmarks leicht atrophiert. Hingegen erwiesen sich die an den atrophierten M. biceps herantretenden Nerven als unverändert.

Im zweiten Falle desselben Autors, und zwar bei einem sehr schweren Diabetes, der sehr bald mit dem Tode im Krankenhause endete, fehlten die Patellarreflexe zur Zeit der Beobachtung. Die Veränderungen im Rückenmark waren hier dieselben, wie in seinem vorstehend aufgeführten Falle, und erstreckten sich bis zum Lendenabschnitt des Rückenmarks. Der N. cruralis wies keine Veränderung auf.

Sehr lehrreich ist die Beschreibung eines Diabetesfalles, die Leichtentritt gibt. Bei seiner Patientin, einer Frau von 60 Jahren, mit stark ausgeprägter Arteriosklerose wurde im letzten Lebensjahre Zuckerkrankheit festgestellt und zugleich eine Reihe von Sensibilitätsstörungen, sowie der Verlust der Kniereflexe gefunden, was gestattete, die Diagnose Pseudotabes diabetica zu stellen. Kurz vor dem Tode entwickelten sich bei der Kranken Muskelatrophie und totale Paralyse der Extremitäten, begleitet von Schmerzen und Parästhesien. Ausserdem traten Affektionen der Augen, der Haut auf, und endlich stellte sich Gangraena spontanea ein. Post mortem fand der Autor im gegebenen Falle bei der mikroskopischen Untersuchung des Rückenmarks eine Degeneration der Gollschen und Burdachschen Stränge im ganzen Rückenmark (den Sakralabschnitt ausgenommen). Die Hinterhörner erwiesen sich als normal. Die Zahl der Zellen der Vorder- und Hinterhörner war nicht verringert, aber ihr Protoplasma war sehr körnig und der Kern nicht überall gut zu sehen. Ihre Fortsätze waren stumpf geworden und stellenweise wie abgebrochen. In den Hintersträngen wurden reichlich spinnenartige Zellen und amyloide Körperchen gefunden. Die peripheren Nerven, besonders der N. cruralis und N. peroneus waren im gegebenen Falle ebenfalls stark verändert. Die Wände ihrer Vasa nervorum waren stark verdickt, ihr Lumen war an einigen Stellen verengert, an anderen erweitert. Die Gesamtmasse des Epineuriums ist vergrössert; ihre Fasern verdickt; im Gewebe des Epineuriums werden stellenweise Blutergüsse angetroffen. Das Perineurium ist reichlich mit Kernen infiltriert. Verdickt sind auch die Fasern des Endoneuriums; seine Capillargefässe sind hyperämisch. Das Myelin der einzelnen Nervenfasern ist in starkem Zerfall begriffen. Der Autor hält die beschriebenen Veränderungen für hämorrhagische Neuritis diabetischen Ursprungs. Es ist jedoch sehr schwer, dieselben dem Einfluss des Diabetes allein zuzuschreiben. Die Vergrösserung der bindegewebigen Stützsubstanz im Nerven, die Verdickung seiner Scheide und die typischen Gefässveränderungen (auch die Blutergüsse mit eingeschlossen) entsprechen demjenigen Zustande der Nerven, der sich in den letzteren bei chronischer Arteriosklerose entwickelt. Souques und Marinesco vermuten in dem von ihnen untersuchten Rückenmark einer an diabetischem Marasmus gestorbenen Frau, deren klinisches Krankheitsbild leider nicht angeführt ist, ebenfalls eine gewisse Atrophie der Vorderhornzellen des Halsmarks. Ausserdem fanden sie eine im höchsten Grade zarte Veränderung der beiden Hinterhörner im Lenden- und Brustabschnitt. Diese Veränderung konnte man nur auf Grund der blassen Färbung nach Pal feststellen, während Gefässe und Neuroglia keinerlei Degenerationszeichen aufwiesen. Die Autoren finden eine grosse Aehnlichkeit zwischen der beschriebenen Veränderung der Hinterstränge und derjenigen, welche bei der absteigenden Degeneration der letzteren nach der Durchschneidung der Hinterwurzeln der höher gelegenen Segmente beobachtet wird. Bonardi (die Originalarbeit dieses Autors ist uns nicht zugänglich gewesen) beobachtete einen Fall von Diabetes, in dem sich beim Patienten Muskelatrophie der Extremitäten entwickelte, die Sehnenreflexe schwanden und eine Reihe von Symptomen sich zeigte, die dem Autor gestattete, in der Erkrankung das Bild der Pseudotabes diabetica zu erkennen. Post mortem wurde bei der Untersuchung des Rückenmarks unterm Mikroskop in diesem Falle Degeneration der Vorder-Seiten-

stränge gefunden; die Zellen der Vorderhörner der grauen Substanz waren nach Zahl und Dimensionen vermindert und wiesen die ersten Zeichen des Zerfalls auf. Die peripheren Nerven der Extremitäten waren von Neuritis betroffen; die von den degenerierten Nerven innervierten Muskeln boten das typische Bild der Degeneration dar. Im Falle von Bonardi wiesen also die organischen Veränderungen der peripheren Nerven in Gestalt von degenerativer Neuritis viel klarere Symptome auf als die organischen Affektionen des Rückenmarks. Nach den Untersuchungen von Pryce, Ziemssen, Charcot, Auscher, Gregoire, Williamson, Althaus, Buzzard, Naunyn, Buch, Vanderlinden und anderen Autoren äussert sich dieses Leiden in dauernden und lanzinierenden Schmerzen, Beeinträchtigung der motorischen Funktion, Herabminderung oder Verlust der Sensibilität, der Reflexe, in der Degenerationsreaction, in Muskelatrophie und trophischer Veränderung des Integuments (Glanzhaut oder mal perforant du pied). Diese Affektionen sind überaus verschieden lokalisiert. Gegenwärtig sind Neuritiden des N. facialis (Gregoire, Naunyn), die dazu noch bisweilen bilateral auftreten (Gregoire), des N. vagus (Eichhorst), des N. axillaris (Althaus), des N. cruralis (Bruns, Eichhorst, Leichtentritt), des N. peroneus (Bruns, Leichtentritt), des N. opticus (Fraser und Bruce), des N. obturatorius (Bruns), des N. tibialis (Pryce) beschrieben. Ausser den aufgezählten sind jedoch wahrscheinlich auch alle übrigen Nervenstämme nicht gegen diese Erkrankung geschützt und können gleichfalls beim Diabetes betroffen werden.

Pryce kommt das Verdienst zu, als einer der ersten pathologisch-anatomische Veränderungen der Nerven beim Diabetes festgestellt zu haben. Er hat mehrere Beobachtungen veröffentlicht. In seinem ersten Falle handelt es sich um einen 56jährigen Syphilitiker und Alkoholiker mit scharf ausgeprägter Arteriosklerose, bei welchem sich, nach den pathologisch-anatomischen Daten zu urteilen, in den letzten anderthalb Lebensjahren Diabetes entwickelt hat. Von Nervenstörungen wurden beim Patienten herabgesetzte Sensibilität, Verlust der Knie- und Schwächung der Pupillenreflexe vermerkt. Bei der postmortalen Untersuchung des Nervensystems des Patienten erwiesen sich die peripheren Nerven als sehr verdickt (N. tibialis) und von entzündlichem Gewebe umgeben. Die Myelinscheiden der einzelnen Fasern waren granulös und färbten sich mit Osmiumsäure nicht. Die Achsencylinder waren zum grössten Teil atrophiert. Das interstitielle bindegewebige Stützgerüst des Nerven war etwas hyperplastisch. In der Lendenanschwellung des Rückenmarks waren die Zellen der Vorderhörner gleichfalls affiziert. Ein grosser Teil derselben war verschwunden, andere granulös atrophiert; bei vielen von ihnen waren die Fortsätze abgebrochen. In der grauen oder weissen Substanz wurde keinerlei Infiltration bemerkt. In einer anderen Beobachtung von Pryce wiesen die Störungen des Nervensystems bei einem Diabetiker bei dessen Lebzeiten alle Anzeichen der Neurotabes diabetica auf, und wirklich wurde nach dem Tode in diesem Falle eine typische periphere Neuritis gefunden.

Auché beschrieb mehrere Kranke, an welchen die pathologisch-anatomische Untersuchung vorgenommen werden konnte.

1. Eine Frau von 74 Jahren mit scharf ausgeprägter Arteriosklerose leidet schon mehr als 10 Jahre an erhöhtem Durstgefühl. Während der letzten Lebensjahre klagt sie ausserdem über lanzinierende Schmerzen und Jucken in den Extremitäten; kurz vor dem Tode traten bei ihr am Fusse Geschwüre und an der 4. Zehe Gangraena spontanea auf. Schmerzempfindlichkeit und thermische Sensibilität unverändert, dagegen ist die willkürliche Beweglichkeit sehr herabgesetzt. Bei der postmortalen mikroskopischen Untersuchung wurde die Mehrzahl der Myelinfasern in den Nervenstämmen vollkommen normal befunden. Ihr Myelin färbte sich ganz regelrecht und hatte seine natürliche Form bewahrt. Hingegen wiesen die Myelinscheiden einer geringen Zahl von Fasern ungleichmässige Ränder mit Zacken auf und zerfielen in Segmente, Schollen und Kugeln. Stellenweise hatten einzelne Fasern ihr Myelin und

ihren Achsencylinder eingebüsst und sich nur in Gestalt einer leeren Schwannschen Scheide erhalten, die an den Stellen, wo die angeschwollenen Schwannschen Kerne und die Myelintropfen lagen, verdickt war. Das Rückenmark wurde nicht untersucht; irgend welche andere ätiologische Momente ausser Diabetes und Arteriosklerose liessen sich nicht vermuten.

II. Bei einem 50jährigen Manne, der während der letzten 6 Jahre an erhöhtem Durstgefühl gelitten hatte und an diabetischem Coma gestorben war, erwiesen sich folgende Veränderungen in den peripheren Nerven: vollkommen gesunde Fasern waren nicht zu sehen; ihre Myelinscheide erwies sich als sehr verändert; stellenweise befand sie sich im Zustande völligen Zerfalls, während der Achsencylinder intakt geblieben war. Ueber den Zustand des Gefässsystems erwähnt der Autor kein Wort.

III. In seiner dritten Beobachtung beschreibt Auché einen 19jährigen Jüngling, bei welchem sich die ersten Anzeichen des Diabetes drei Monate vor dem Tode einstellten. Bei der Untersuchung des Patienten im Krankenhause wurde die willkürliche Beweglichkeit bei ihm überall normal befunden; die Schmerzempfindlichkeit (gegen Stiche) erwies sich auf der Dorsalseite des Unterarms als herabgesetzt; die Kniereflexe fehlten gänzlich. Die Autopsie ergab bei der makroskopischen Besichtigung normale Gefässe. Bei der mikroskopischen Untersuchung färbten sich die markhaltigen Nervenfasern gut mit Osmiumsäure, zeigten aber äusserst unregelmässige zerrissene Umrisse; stellenweise waren tiefgreifende Substanzverluste vorhanden, welche bis zum Achsencylinder reichten. Daneben fanden sich sehr viel leere Schwannsche Scheiden, innerhalb welcher verdickte und vermehrte Kerne sichtbar waren. Im allgemeinen entspricht das Bild der Nervenaffektion dem der parenchymatösen Neuritis. Der Autor behauptet, dass der Patient keine Syphilis gehabt hat und dass die Blutgefässe vollständig normal befunden worden waren.

Dreschfeld fand bei der Untersuchung des Nervensystems eines Diabetikers in den peripheren Nerven, besonders im N. ischiadicus eine Kernveränderung in seiner Scheide, eine Wucherung des interstitiellen Bindegewebes, Myelinzerfall und Schwund der Achsencylinder.

Fraser und Bruce machten eine sehr interessante Beobachtung, welche zum Teil auch hierzu in Beziehung steht. Ein 36jähriger Diabetiker mit centralem Skotom und Verlust des Pupillenreflexes auf Licht litt an lanzinierenden Schmerzen im Auge. Nach dem Tode wurde bei der mikroskopischen Untersuchung im N. opticus Myelinzerfall seiner Fasern constatiert. Hingegen war der Achsencylinder mehr oder weniger gut erhalten.

Eichhorst beschrieb 2 Fälle von Diabetes mit Affektion des Nervensystems, die einen letalen Ausgang hatten.

I. Eine Frau von 47 Jahren, Diabetikerin, klagt über qualvolles Gürtelgefühl. Plantar- und Achillessehnenreflex erhalten; Kniereflex gänzlich verloren gegangen. Nach dem Tode wurden bei der mikroskopischen Untersuchung Rückenmark und N. ischiadicus normal befunden. N. cruralis hingegen bot das typische Bild einer scharf ausgeprägten parenchymatösen Neuritis mit Schwellung der Kerne der Schwannschen Scheide, Vermehrung derselben und Zerfall der Myelinscheide. Epi-, Peri-, Endoneurium erwiesen sich als unverändert.

II. Ein Mädchen von 23 Jahren, mit beträchtlichem Kräfteverfall ins Krankenhaus gebracht, verfiel Tags darauf in einen tiefen komatösen Zustand und starb an diesem Tage. Im Krankenhause wurde festgestellt: normaler Pupillenreflex auf Licht, Nackensteifigkeit und Verlust der Kniereflexe. Nach dem Tode ergab die Untersuchung des Nervensystems unterm Mikroskop — bei normalem Rückenmark — parenchymatöse Neuritis im N. ischiadicus und N. cruralis vom gleichen Charakter wie im ersten Falle.

Sehr gut erforscht ist auch eine andere Krankheitsform des peripheren Nervensystems, die von den Autoren zur Kategorie der funktionellen Leiden gerechnet wird. Es sind das die diabetischen Neuralgien. Dieselben sind bereits vor sehr langer Zeit



Gegenstand von Untersuchungen gewesen, die infolge der immer wiederkehrenden Klagen der Patienten selbst vorgenommen wurden. Die Aufmerksamkeit der Autoren wurde nämlich sehr oft durch Schmerzen in verschiedenen Körperteilen erregt, die auf der Höhe des Verlaufs des Diabetes auftraten und den Patienten die furchtbarsten Qualen verursachten. Eine charakteristische Eigentümlichkeit dieser Schmerzen war das Auftreten derselben in Gestalt von anhaltenden Anfällen und dabei in symmetrischen Körperteilen. Bei der objektiven Untersuchung wiesen diese Kranken nur eine erhöhte Schmerzreaktion bei Druck auf die Nervenstämme auf. Motorische Sphäre, Sensibilität, Reflexe und elektrische Reaktion blieben vollständig normal. Ebenso fehlten auch trophische Störungen im betroffenen Gebiet. Griesinger, Worms, Hösslin, Ziemssen, Charcot, Bruns und Berger, die zu den ersten gehörten, welche diese Krankheitsform erforschten, haben bewiesen, dass man es hier mit einer besonderen Form von Neuralgien diabetischen Ursprungs zu tun habe. Später glaubten Ziemssen, Berger und Cornillon, zum Teil auf ihre eigenen Beobachtungen, hauptsächlich aber auf in der Literatur vorgefundenes Material gestützt, sich dazu berechtigt, mehrere typische Kennzeichen für die diabetischen Neuralgien aufzustellen. Erstens tritt nach der Meinung dieser Autoren die besprochene Form von Neuralgien auf dem Höhepunkt der zugrunde liegenden Krankheit, d. h. des Diabetes, auf. Anfangs treten die Schmerzen nur des Morgens nach schlaflosen Nächten auf; im weiteren Verlauf nehmen sie bei Bewegungen zu und erreichen des Nachts ihren Höhepunkt. Zweitens treten sie in symmetrischen Körperteilen auf. Drittens ist der Verlauf dieser Neuralgien ein chronischer; die Beseitigung des Zuckers ist nicht immer von völliger Genesung begleitet, und die antidiabetische Behandlung führt nur zu einer Besserung des Zustands. Mikroskopische Untersuchungen wurden bei dieser Affektion der Nervenstämme nicht ausgeführt, aber auf Grund vieler Erwägungen werden diese erkrankten Stämme als anatomisch unverändert angesprochen, und ihre Affektion wird daher für funktionell angesehen. Ausser dieser Erkrankung, die nach der Meinung der meisten Gelehrten in den peripheren Nerven localisiert ist und von den Autoren zur Kategorie der funktionellen Affektionen gezählt wird, existiert beim Diabetes noch eine Art funktionellen Leidens, dessen Lokalisierung jedoch nicht ganz klar begründet erscheint. Bei dieser letzten Form treten auch Schmerzen auf, sie stehen aber in scharfem Gegensatz zu den soeben erwähnten neuralgischen Schmerzen. Ein solcher Patient nennt seine Schmerzen nicht ziehend, oder beständig und anhaltend, wie bei der Neuralgie, sondern lanzinierend; ihre Lokalisierung ist nicht durch Symmetrie ausgezeichnet. Ausser den Klagen über Schmerzen sind auch noch andere Symptome vorhanden. Die Kranken weisen auf ein sie beständig quälendes Gürtel- oder Korsettgefühl hin; sie klagen über Abnahme der Potenz und Störungen der Sphinkteren. In sehr vielen Fällen geht das Gleichgewicht verloren, es tritt eine scharf ausgeprägte Ataxie bis zur völligen Unmöglichkeit im Dunkeln zu gehen u. a. m. ein.

Bei der objektiven Untersuchung solcher Patienten findet man gewöhnlich Störungen seitens der Pupillen, ungleiche Weite derselben und Fehlen der Reaktion auf Licht. Dieses letzte Symptom, welches Leyden und Fischer für das Hauptmerkmal von Tabes halten, das bei Diabetes nie vorkommen soll, wurde von vier Autoren: Grube, Pryce, Fraser und Bruce bei Diabetikern dieser Kategorie unstreitig festgestellt. Die Sehnenreflexe gehen meistenteils verloren. Die Kranken weisen tiefgehende Sensibilitätsstörungen auf. Muskelgefühl, taktile Sensibilität, Schmerzempfindlichkeit und thermische Sensibilität sind herabgesetzt oder völlig verloren gegangen. Vergeli konstatierte eine scharf ausgeprägte Dissoziation der Sensibilität und eine Verlangsamung der Fortleitung bei den Kranken dieser Kategorie. In einer seiner Beobachtungen sah er Verlust der thermischen bei Erhaltensein der taktilen Sensibilität. In einem anderen Falle war die Fortleitung der Schmerzreize im Vergleich zu der der taktilen Reize um 5 Sek. verlangsamt. Die Muskelkraft war bei den Patienten dieser Gruppe in den meisten Fällen erhalten geblieben oder



sehr unbedeutend herabgesetzt. Der beschriebene komplizierte Symptomenkomplex wurde überaus sorgfältig von Leval-Piquescheff untersucht und bearbeitet, der teils auf Grund von der Literatur entnommenen Daten, teils auf Grund von eigenen Untersuchungen eine vollkommene Analogie der beschriebenen Erkrankung beim Diabetes mit der Tabes fand, und angesichts dessen, dass die antidiabetische Therapie gewöhnlich sehr schnell alle oder jedenfalls viele der erwähnten subjektiven oder objektiven Symptome beseitigt, den Vorschlag machte, die gegebene Erkrankung Pseudotabes diabetica zu nennen. Die gleichzeitigen und späteren Beobachtungen von Charcot, Leyden, Pryce, Raymond, Fischer, Strümpell, Oppenheim und vielen anderen bestätigten die Untersuchungen des französischen Gelehrten, und jetzt gilt die Bezeichnung Pseudotabes diabetica in der medizinischen Terminologie als allgemein anerkannt. Bei diesem Symptomenkomplex sind weder im Rückenmark, noch in den peripheren Nerven organische Affektionen gefunden worden; diese Gebiete gelten daher bei der Pseudotabes diabetica für vollkommen normal.

Aus der vorstehend angeführten Kasuistik ist ersichtlich, dass die Lehre von den Erkrankungen des Nervensystems beim Diabetes zu den noch ungenügend erforschten Gebieten der Medizin gehört. Deshalb scheint uns jeder neue, die Affektionen des Nervensystems bei Diabetes betreffende casuistische Beitrag der Veröffentlichung wert.

1. Beobachtung.

Am 21. 6. 1912 wurde der 45jährige Bauer W. ins Alexanderkrankenhaus aufgenommen. Er klagte über starkes Hunger- und Durstgefühl, qualvolle ziehende Schmerzen in beiden Beinen, unsichern Gang und Impotenz.

Anamnese. Im Februar 1908 war der Kranke von einem Dache abgestürzt und dabei auf die linke Seite gefallen. Sodann empfand er im Mai desselben Jahres während der Feldarbeit nach starker Muskelanstrengung und Drehung des Rumpfes einen jähen unerträglichen Schmerz im Epigastrium, der ungefähr 24 Stunden anhielt. Späterhin sind beim Kranken in diesem Bereich niemals mehr Schmerzen aufgetreten. Da er sich für vollständig gesund hielt, kam er im August 1908 nach Kiew und erfüllte hier die Obliegenheiten eines Wächters, als er plötzlich zu Anfang des November 1908 im Alter von 41 Jahren übermässigen Hunger und Durst empfand. Diese Symptome stellten sich nach den Angaben des Kranken ohne irgend welche vorhergegangenen Erscheinungen ein und erreichten ihren Höhepunkt in einigen Tagen; der Kranke trank 12—15 Liter und genoss 3—4 Pfund Brot und noch viel andere Speise. Der Kranke war sich seines erhöhten Essbedürfnisses um so mehr bewusst, als er in seiner Eigenschaft als Nachtwächter zur Nacht grosse Mengen von Speise und Trank mit sich nehmen musste. Allmählich fingen die Kräfte des Kranken an abzunehmen und er ermüdete leicht bei der geringsten Anstrengung. Die geschlechtliche Potenz nahm auch allmählich ab, und bald wurde der Kranke, der bisher täglich den Coitus ausgeübt hatte, gänzlich impotent. Alle diese Symptome bildeten sich in kurzer Zeit, und zwar ungefähr im Laufe eines Monats heraus und wurden stationär. Bald gesellte sich hierzu eine Herabminderung der Sehschärfe. 18 Monate später nahm der äusserste Kräfteverlust dem Kranken die Möglichkeit, seine Arbeit weiter fortzusetzen. Um diese Zeit zeigte die vom behandelnden Arzte angestellte Harnanalyse, dass sein Harn 70 g Zucker auf 1 Liter bei einer Harnmenge von 8—9 Liter in 24 Stunden enthielt. Gerade zu dieser Zeit waren alle Symptome am stärksten ausgeprägt. Seit dieser Zeit persistierten die genannten Symptome, aber in gemässigterem Grade, die Polydipsie und Polyphagie hatten etwas abgenommen, zugleich aber stellten sich lanzinierende und ziehende Schmerzen und für den Patienten äusserst qualvolle Parästhesien (ein Gefühl, als hätte er Watte unter den Fusssohlen,



Ameisenlaufen, Vertauben der Beine usw.) ein; später nahm das Gedächtnis bedeutend ab, es traten Unsicherheit des Ganges, Impotenz und Schwindel auf, weshalb sich der Kranke denn auch gezwungen sah, am 21. 6. 1912 ins Krankenhaus einzutreten. Die Anamnese verzeichnet weder Syphilis, noch Alkoholismus.

Status praesens: Wuchs des Patienten — über Mittelgrösse; Körperbau — im allgemeinen normal, recht kräftig. Stellenweise sind kleine erythematöse Flecken und Pusteln vorhanden. Das subcutane Zellgewebe ist stark abgemagert; die Muskelmassen der unteren Extremitäten, besonders des Fussrückens und der Unterschenkel sind scharf ausgeprägt vermindert und dazu nicht ganz gleichmässig, so dass einige Muskeln ganz und gar geschwunden scheinen, andere hingegen nur in ihrem Umfange verkleinert oder aber völlig unverändert sind. Oedeme sind nicht vorhanden. Hauttemperatur nirgends herabgesetzt. Puls ca. 72 in der Minute, nicht verlangsamt, ziemlich voll, nicht hart und nicht arhythmisch. Alle der Untersuchung zugänglichen Gefässe sind weich, elastisch, nicht gewunden und weisen überhaupt gar keine Anzeichen von Arteriosklerose auf. Der Blutdruck in der A. brachialis nach Riva-Rocci 115. Seitens des Thorax gelangt eine leichte Dämpfung in beiden Lungenspitzen und rauhes Vesiculäratmen zur Beobachtung. Unbedeutende Hypertrophie des Herzens mit Verstärkung des zweiten Tones. Die Bauchorgane sind gesund. Die Muskelkraft der oberen Extremitäten weist keine grossen Veränderungen auf, die der unteren ist stark herabgesetzt. Die vom N. peroneus innervierten Muskeln sind auf beiden Seiten sehr paretisch. Die Bewegung der Zehen völlig paralysiert. Gang ataktisch-paretisch. Das Stehen auf einem Fusse sogar bei offenen Augen unmöglich. Die Schmerzempfindlichkeit, thermische und taktile Sensibilität in beiden unteren Extremitäten, den Geschlechtsteilen und dem unteren Bauchabschnitt stark herabgesetzt. Muskelgefühl in den Zehen und im Fuss verloren. Der Raumsinn ist in beiden Beinen in bedeutendem Masse gestört. Kopf, oberer Teil des Rumpfes und obere Extremitäten weichen, was ihre Sensibilität anbelangt, nicht von der Norm ab. Die Reflexe auf Kitzeln des Fusses fehlen. Cremasterreflex träg. Bauch- und Schlundreflex normal. Sehnenreflexe von der Achillessehne und Kniereflexe nicht vorhanden; Reflexe von der oberen Extremität normal. Die Sphinkteren der Blase und des Dickdarms funktionieren normal. Schon 6 Monate keine Erektion vorhanden. Pupillenreflexe unverändert. Sehkraft auf beiden Augen herabgesetzt. Das rechte Auge V $^{20}/_{30}$, das linke V $^{20}/_{40}$. Katarakte nicht vorhanden.

Elektrische Reaktion der Nerven und Muskeln.

Tabelle I. **Faradischer Strom.**

Benennung der Nerven oder Muskeln	Rechterseits		Linkerseits	
	Rollenabstand in cm	Wirkung	Rollenabstand in cm	Wirkung
N. facialis	1,0	momentane Zuckung	11,0	momentane Zuckung
N. medianus	1,0		10,5	
N. ulnaris	·10,8		11,0	
N. radialis	10,5		10,5	
N. cruralis	8,6	träge Zuckung	7,2	träge Zuckung
N. ischiadicus . . .		reagiert gar nicht		reagiert gar nicht
N. peroneus	6,8	träge Zuckung	7,5	träge Zuckung
N. tibialis	5,0	etwas träge Zuckung	6,0	träge Zuckung
M. quadriceps. . . .	9,0	träge Zuckung		
M. tibialis antic.. . .	9,0	etwas träge Zuckung	8,0	etwas träge Zuckung
M. tibialis postic. . .				
M. suralis				
Die kleinen Fussmuskeln		reagieren gar nicht		reagieren gar nicht



Tabelle II. **Galvanischer Strom.**

Benennung der Nerven oder Muskeln	Rechterseits Milliamp.		Wirkung	Linkerseits Milliamp.		Wirkung
N. facialis . . .	2,0			2,0		
N. medianus . .	2,5	KSC > ASC	momentane Zuckung	2,2	KSC > ASC	momentane Zuckung
N. ulnaris . . .	2,0			2,5		
N. radialis . . .	2,0			2,0		
N. cruralis . . .	6,0	KSC > ASC	träge Zuckung	6,0	KSC > ASC	träge Zuckung
N. ischiadicus .			reagiert nicht			reagiert nicht
N. peroneus . .	8,0	ASC > KSC	träge Zuckung	7,0	ASC > KSC	träge Zuckung
N. tibialis . . .						
M. quadriceps .	6,0	KSC > ASC	leicht träge Zuck.	6,0	KSC > ASC	leicht träge Zuck.
M. tibialis antic. .	7,0			7,0		
M. tibialis postic.	9,0	ASC > ASC	träge Zuckung	8,0	ASC > KSC	träge Zuckung
M. suralis . . .	8,0			8,0		

Die kleinen Fussmuskeln reagieren sogar bei 20 Milliamp. beiderseits nicht.

Die Untersuchung der Psyche des Patienten ergab trübe Gemütsstimmung, beständige Reizbarkeit, Abnahme des Gedächtnisses, Schwächung der Fähigkeit, Schlüsse zu ziehen. Schlaf schlecht, mitunter schreckenerregende Träume. Harn hell, klar, enthält kein Eiweiss, aber viel Zucker. Das Körpergewicht des Kranken, das vor der Erkrankung 80 kg betragen hatte, ist auf 68 kg heruntergegangen. Subjektive Klagen: Gürtelgefühl im Bereich des Abdomens, starkes Hunger- und Durstgefühl.

Tabelle III. **Verlauf der Krankheit.**

Datum	Harnmenge	Spezif. Gewicht	Zucker in %	Datum	Harnmenge	Spezif. Gewicht	Zucker in %
21. Juni	2200		5,4	4. Juli	1800	1032	5,9
22. „	2800	1026	5,2	5. „	3400	1032	5,7
23. „	2900	1027	4,8	6. „	2200	1027	5,2
24. „	3600	1031	7,8	7. „	3500	1035	4,4
25. „	3700	1025	5,0	8. „	2500	1035	5,8
27. „	600	1023	3,0	9. „	4300	1025	4,7
28. „	3500	1030	6,2	10. „	5500	1022	5,3
29. „	3600	1031	5,9	11. „	5000	1021	5,0
30. „	3500	1032	6,0	12. „	5800	1025	5,5
1. Juli	2400	1042	7,7	13. „	6200	1027	5,8
2. „	2400	1027	6,0	14. „	2500	1025	4,9
3. „	2600	1035	6,6	15. „	1800	1018	1,7

Ende Juni fing der Kranke an zu husten, es stellten sich Auswurf und Nachtschweisse ein. In den Lungenspitzen sind Rasselgeräusche hörbar. Am 2. Juli trat leichte Hämoptoë auf, die 10 Tage währte. Gleichzeitig entwickelte sich das Bild einer tuberkulösen Erkrankung, es machten sich die Anzeichen von beginnender Cavernenbildung bemerkbar. Am 16. Juli wünschte der Kranke das Krankenhaus zu verlassen; er befindet sich im Zustande äusserster Kachexie, sein Gewicht ist auf 48 kg gefallen; die Kräfte sind vollständig geschwunden, so dass er keinen Schritt ohne fremde Hilfe machen kann. Am 3. September trat der Kranke wieder ins Krankenhaus ein. Bei der eingehenden Untersuchung des Nervensystems wurde Status quo ante gefunden, irgend welche progressierende oder neue, früher nicht bemerkte Störungen seitens des Nervensystems wurden nicht vermerkt. Der Kranke isst nur ein wenig Bouillon; er hat überhaupt einen Widerwillen gegen Speise. Die tuberkulösen Veränderungen in den Lungen sind bis zur Bildung von beträchtlichen Cavernen vor-



geschritten. Im Auswurf wurden Tuberkelbacillen gefunden. Harnmenge gering (2 Liter); spezifisches Gewicht 1025. Zucker ist gar nicht in ihm enthalten. Eiweiss nicht vorhanden. 25,0 g Harnstoff auf 1 Liter Harn. Temp. 37,4°.

Der Harn wird täglich untersucht; Zucker ist nicht in ihm enthalten. Der Kranke unterscheidet sich jetzt in nichts von einem gewöhnlichen Phthisiker.

9. 9. Aeusserste Abmagerung. Das Gewicht des Kranken beträgt 42 kg. Mit Mühe antwortet der Kranke auf die an ihn gerichteten Fragen. Stimme schwach, ununterbrochener Stupor. Die Augen liegen tief in ihren Höhlen, sind von schwarzen Rändern umgeben, die Haut ist erdfahl, Nase und Backenknochen stehen stark hervor. Die Haut ist schuppig, trocken, rauh anzufühlen. Oedem der Extremitäten nicht vorhanden. Harnmenge 1 Liter; spezifisches Gewicht desselben 1026. Er enthält keinen Zucker und kein Eiweiss. Harnstoffmenge 20,125 g auf 1 Liter. Phosphorsäuremenge 4,1 g.

12. 9. Die Nacht brachte der Kranke unruhig zu, nichtsdestoweniger sind die Antworten desselben verständlicher als früher. Aeusserste Abmagerung. Zunge trocken, mit einem bräunlichen Belag bedeckt. Temp. 35° C. Harnmenge 400 g; spezifisches Gewicht 1022. Kein Zucker, kein Eiweiss. Harnstoffgehalt 35 g, Phosphorsäuregehalt 6,8 g auf 1 Liter.

13. 9. Den ganzen vorhergehenden Tag hat der Patient ruhig zugebracht. Von Zeit zu Zeit stöhnte er kläglich. Um 7 Uhr morgens Exitus. Der in den letzten Lebensstunden ausgeschiedene Harn enthielt keinen Zucker.

Die Sektion wurde von Herrn Prof. W. Konstantinowitsch, Privatdozent an der Kiewer Universität, 12 Stunden nach dem Tode vorgenommen.

Sektionsprotokoll. Körperbau recht kräftig; wenig Unterhautzellgewebe. Haut blass. Schädelwände nicht brüchig, von normaler Dicke. Pia mater lässt sich leicht ablösen. Plexus chorioideus, Seitenventrikel normal. Hirnsubstanz von normaler Consistenz, keine Hämorrhagien. Verlängertes Mark, Gefässgeflecht des 4. Ventrikels normal. Die Querschnitte der Varolsbrücke und des Kleinhirns zeigen keinerlei Abweichungen von der Norm. Die Gefässe der Hirnbasis weisen stellenweise arteriosklerotische Plättchen auf, ihre Durchgängigkeit ist jedoch nirgends aufgehoben.

Brusthöhle. In den Pleuralhöhlen keine Flüssigkeit. Rechte und linke Lunge weisen am hinteren Rande an mehreren Stellen Verwachsungen auf. In beiden Spitzen Cavernen. Im oberen Teile des oberen Lappens sind beiderseits mehrere fibröse Knötchen von der Grösse eines Stecknadelkopfes verstreut. Bronchialdrüsen bis zu Haselnussgrösse vergrössert, locker, zum Teil pigmentiert, zum Teil an der Peripherie von blassgrauer Farbe.

In der unveränderten Pericardialhöhle keine Flüssigkeit. Im Herzen Hypertrophie des linken Ventrikels. Die Wände des letzteren verdickt, von bräunlich-roter Farbe, schlaff. Mitralklappen normal, Aortenklappen stellenweise durchlöchert. Das Lumen der Kranzgefässe normal. Der rechte Ventrikel nicht erweitert; seine Wand normal (Dicke 5 mm). Tricuspidal- und Pulmonalklappen normal. Gewicht des Herzens 360 g. Auf der Vorderfläche Macula lactea.

Bauchhöhle. In der Bauchhöhle ca. 4 Liter blassgelber Flüssigkeit.

Leber. Gewicht 1200 g. Oberfläche uneben; Consistenz normal. Gallenblase erweitert, enthält durchsichtige gelbliche Galle. Steine nicht vorhanden. Das Lebergewebe erweist sich beim Durchschneiden als von etwas festerer Consistenz als normal, zeigt auf der Schnittfläche eine rotbraungraue Färbung, schwach ausgeprägte Muskatnussleber.

Milz. Gewicht 180 g. Spuren von Perisplenitis, Consistenz fest, im Parenchym Bindegewebszüge sichtbar. Gewebe von bräunlich-roter Färbung, von festerer Consistenz als in der Norm; Schnittfläche normal. Pulpa lässt sich in geringer Menge abschaben.

Die Nieren sind ungefähr von normaler Grösse. Die Kapsel lässt sich leicht ablösen. Das Nierengewebe ist rosafarben mit schwach ausgeprägten Venensternchen, die Rinde etwas verdickt, die Pyramiden mit den Papillen entfärbt, fibrös.

Beide Nebennieren normal.

Magenschleimhaut dünn, ohne Falten, locker; Dünndarmschleimhaut dünn, blass; Solitärfollikel deutlich zu unterscheiden; Dickdarm etwas atrophiert.

Harnblase mit Harn gefüllt (ca. 400 g).

Hoden und Samenbläschen unverändert; ebenso Rachen und Kehlkopf.

Plexus coeliacus atrophiert, schlaff, ist hinter dem Pankreas und der Bursa omentalis minor unmittelbar auf der vorderen Hälfte des Umfanges der Bauchaorta gelegen.

Pankreas von normaler Form, blassgelb; von ziemlich fester Consistenz; Bau gelappt.

Mikroskopische Untersuchung des Pankreas. Nach der Bearbeitung der Pankreasstückchen nach den allgemein bekannten Regeln ergab sich bei der Betrachtung der Präparate unter dem Mikroskop folgendes Bild: die Endröhrchen der Drüse bestehen aus Zellen, welche auf den ersten Blick von ungleicher Form, ungleicher Grösse und sogar von ungleichem Bau erscheinen. Diese Erscheinung hängt zum Teil von dem Zustande der Funktionstätigkeit der Zellen ab, zum Teil jedoch auch von der Richtung des durch die Endröhrchen geführten Schnittes. Wenn ein Längsschnitt durch die sekretorische Drüsenzelle vorliegt, so erscheint sie konisch oder pyramidenförmig, wobei sich ihre abgerundete Spitze dem Lumen des Drüsenrohres zuwendet, während die breite Basis zur Peripherie des letzteren gerichtet ist. Wenn hingegen die Zelle schräg oder quer geschnitten ist, so kann sie eine unregelmässige, polygone oder sogar abgerundete Form aufweisen. Falls der Querschnitt näher zur Zellkuppe gelegen ist, so wird die Zelle kleiner erscheinen, als wenn der Schnitt die Zelle näher zur Basis getroffen hat. Die Zellen des Pankreas unterscheiden sich fast durch nichts von der Norm. Weder fettige Degeneration, noch Vacuolisation, noch Chromatinarmut ihrer Kerne, noch Verringerung ihres Umfangs konnten festgestellt werden. Auch Kernvergrösserung wird nicht beobachtet. Der Zustand der Capillaren ist normal.

Was nun die Langerhansschen Inselchen anbelangt, so übersteigt ihre Menge nicht die Norm. Sie sind nach Form und Umfang verschieden, es sind jedoch überwiegend runde und kleine aus zehn und weniger Zellen bestehende Inselchen vorhanden. Die Inselchen sind inmitten des übrigen Gewebes sogar bei schwacher Vergrösserung recht deutlich zu unterscheiden. Ihr Zellprotoplasma färbt sich mit Safranin rosa, obschon augenscheinlich schwächer als in der Norm. Die Zellen sind kleiner als in der Norm, weshalb ihre Kerne in den Inselchen dicht gelagert sind. Die Kerne der Inselzellen zeigen eine diffuse Färbung, sie erscheinen gleichsam geschrumpft und ihr Umfang hat abgenommen, sie sind aber nicht pyknotisch. Zellgrenzen undeutlich. Die Körnigkeit des Protoplasmas der Inselzellen ist nur in der an der Peripherie des Inselchens gelegenen Minderzahl derselben gut ausgeprägt, in der Mehrzahl derselben ist sie jedoch entweder verringert, oder es sind kaum Spuren von ihr sichtbar. Zustand der Capillaren normal. Es gelang nicht, einen Ausführungsgang an den Inselchen zu finden.

Ausser dem Pankreas, dessen mikroskopisches Bild vorstehend geschildert wurde, sind das verlängerte Mark mit der Varolsbrücke, das ganze Rückenmark und Teile der Nn. vagus, radialis, medianus, cruralis, peroneus (vom Unterschenkel und Fuss), tibialis, pudendus, sowie der Plexus coeliacus mikroskopisch untersucht worden.

Die Untersuchung wurde auf verschiedene Weise ausgeführt. Der grösste Teil des entnommenen Materials wurde in Müllerscher Flüssigkeit fixiert und nach Marchi, Weigert-Pal, van Gieson und Rosin bearbeitet. Ein Teil der peri-



pheren Nerven wurde in 1proz. Osmiumsäurelösung fixiert. Ein Teil des Hals- und Lendenabschnitts des Rückenmarks und der Plexus coeliacus werden für die Bearbeitung nach Nissl in 10proz. Formalinlösung fixiert.

Die Resultate der mikroskopischen Untersuchung sind kurz folgende: In der Varolsbrücke wurden keinerlei scharf ausgeprägte Abweichungen von der Norm gefunden. Die Gefässe waren unverändert. Im verlängerten Mark ebenfalls normaler Zustand der Gefässe. Der Kern des N. vagus, welchem besondere Aufmerksamkeit zugewandt wurde, und die Wurzel dieser Nerven augenscheinlich normal.

Im Halsmark und im oberen Teile des Brustmarks sind die weissen Vorder-, Seiten- und Hinterstränge normal. Der Zustand der Vorderhörner dieser Abschnitte wurde besonders gründlich untersucht. In der Intumescentia cervicalis sowohl des I. als auch des II. Segments des Brustmarks war eine beträchtliche Anzahl von Zellen der Vorderhörner (etwa 20—30 pCt. der Gesamtmenge), und zwar besonders der vorderen seitlichen Gruppe angeschwollen. Sie sind weniger deutlich polygonal als unter normalen Bedingungen. Die Menge der kleinen protoplasmatischen Fortsätze ist verringert. Die grossen Protoplasmafortsätze sind bei einigen Zellen abgebrochen. Gewundene Fortsätze sind nirgends zu bemerken. Pigmentablagerungen waren nur in verschwindend kleinen Mengen vorhanden. Die Nisslschen chromatophilen Körperchen sind in den meisten Fällen diffus gefärbt und in der Nähe des Kerns leicht verflüssigt. Bei einigen Zellen ist der Kern sehr gross, nicht grell gefärbt und weist keine klaren Umrisse auf; bei anderen ist er verkleinert und hat überaus scharfe Conturen. Die Lage des Kerns schien central. Die anderen Zellen, sowohl der Vorder- als auch der Hinterhörner und ebenso auch überhaupt die ganze centrale graue Masse waren normal. Die Anzahl der Neurogliakerne, ihre Grösse und Färbung wichen augenscheinlich nicht von der Norm ab. Die Gesamtmasse der faserigen Neuroglia wies keinerlei besondere Veränderungen auf. Die Gefässe hatten ein normales Aussehen, waren leer, nur einige von ihnen enthielten eine mässige Anzahl von Blutkörperchen. Die hinteren und vorderen Wurzeln, wie auch die Rückenmarksganglien der Halssegmente wiesen keine Veränderungen auf.

In der unteren Hälfte des Brustabschnitts des Rückenmarks, angefangen ungefähr vom VII. Segment und im Lendenabschnitt des Rückenmarks liess die Färbung nach Marchi symmetrisch gelegene, und zwar in jedem Strange zweifach lokalisierte Veränderungen der hinteren Stränge erkennen. Eine im Durchmesser breitere Degenerationszone umfasst den kommaförmigen Schultzeschen Bereich auf der Grenze zwischen den Burdachschen und Gollschen Strängen. Eine weniger ausgedehnte Veränderung liegt innerhalb des Burdachschen Stranges und entspricht im allgemeinen der Lissauerschen Zone. Die obenerwähnte breitere Degenerationszone erreicht hinten nicht die Peripherie des Rückenmarks, vorn nicht die hintere Commissur; am intensivsten ist die Degeneration im Centrum: nach vorn und hinten zu ist sie schwächer ausgeprägt. Die breiteste Fläche nimmt sie in der Höhe des I. Segments des Lendenabschnitts ein. Die weniger ausgedehnte Degenerationszone ist in der Richtung von vorn nach hinten kürzer und viel schmaler als die breitere und reicht nicht bis zur Peripherie des Wurzelbereichs. Die weniger ausgedehnte Degenerationszone erreicht ihre grösste Ausdehnung und Intensität im I. und II. Lendensegment. Diese degenerierten Stellen zeichnen sich, nach Pal, Weigert gefärbt, auf dem allgemeinen Fond der Hinterstränge durch geringere Intensität des blauen Tones und grössere Durchsichtigkeit aus. Bei der Färbung nach Rosin fällt auf dem orangefarbenen Felde das spärlichere Vorkommen von Nervenfasern auf. Die noch erhalten gebliebenen Achsencylinder dieser Zellen sind schwach gefärbt; einige von ihnen sind sehr angeschwollen und übertreffen auf Querschnitten die benachbarten an Dicke um 4—5mal. Auf Längsschnitten durch die Hinterstränge ist unter gut erhalten gebliebenen Fasern ein bedeutender Prozentsatz solcher vorhanden, die grobkörnigen Myelinzerfall aufweisen. Ebenso ist eine geringe Anzahl von Fettkörnchenzellen an-



zutreffen. Die Achsencylinder dieser Teile (Färbung nach van Gieson) enthalten stellenweise Anschwellungen; hier und da liessen sich Ueberreste von Achsencylindern erkennen. Die Neuroglia der Hinterstränge weicht nicht von der Norm ab; ihr Netz ist nicht dichter geworden, ihre Fasern haben sich weder vermehrt, noch verdickt. Die Gefässe dieser Abschnitte des Rückenmarks sind nicht verändert und nur stellenweise mit Blut angefüllt. Blutergüsse in das perivasculäre Gewebe sind nirgends bemerkbar. Ebenso sind weder Hohlräume, noch Spalten zu sehen, die man durch ein bereits bei Lebzeiten eingetretenes Oedem erklären könnte. Viel schärfer waren die Veränderungen in den Vorderhörnern des unteren Brust- und des Lendenmarkabschnitts ausgeprägt, und zwar des X., XI., XII. Brustsegments und des I., II., III. Lendensegments. Diese Veränderungen sind in der seitlichen und medialen vorderen Gruppe sehr deutlich ausgeprägt. Die Anzahl der Nervenzellen ist hier überhaupt verringert. Von den erhalten gebliebenen Zellelementen sind sehr viele von kleinen Dimensionen; ihre grossen protoplasmatischen Fortsätze sind abgebrochen; ihr Achsencylinderfortsatz ist stark gewunden. Bei der Bearbeitung nach Nissl erschien der Leib einer solchen Zelle diffus gefärbt; die chromophilen Körner sind sehr schlecht differenziert. Der Zellkern ist sehr klein, hat scharfe Umrisse und liegt im Centrum. Zuweilen ist er gar nicht zu sehen. Solche Veränderungen sind in der Minderzahl der Zellen zu vermerken. Ein anderer Teil der in der Lendenanschwellung gelegenen Zellen erscheint hingegen angeschwollen; ihr Protoplasma färbt sich sehr diffus, besonders ihre centralen Teile; der Kern liegt in der Nähe der Peripherie. Die Protoplasmafortsätze sind so blass, dass sie kaum sichtbar sind. Ein Teil der Zellen enthält ausserdem Vacuolen. Ausser diesen verschiedenartig veränderten und degenerierten Zellen ist noch eine grosse Zahl anderer, augenscheinlich völlig normaler Zellindividuen vorhanden.

Bei der Bearbeitung nach Weigert weist die graue Masse der Vorderhörner eine grosse Verdünnung auf; feine Aestchen resp. Achsenzylinder- und Protoplasmafortsätze sind in geringerer Zahl zu sehen als in der Norm. Hingegen lässt die Färbung nach Marchi eine Degeneration der feinen Fasern im vorderen Teile der Vorderhörner erkennen. Das Neuroglianetz in den Vorderhörnern des Lendenabschnitts des Rückenmarks stellt sich als leicht verdichtet dar (Bearbeitung nach Rosin). Die Zahl der Neurogliakerne ist etwas vergrössert; nirgends sind spinnenförmige Zellen zu bemerken; hier und da kommen in ganz unbedeutender Zahl Fettkörnchenzellen vor. Die Gefässe weisen verdickte Wände auf, haben aber überall ein Lumen und sind meistenteils leer. Die Anzahl ihrer Kerne ist ein wenig vergrössert. Ihre Grösse weicht nicht von der Norm ab. Irgendwelche Blutergüsse in das umgebende Gewebe sind nicht gefunden worden. Die weiche Hülle des Rückenmarks ist völlig normal.

Die Vorder- und Hinterwurzeln weisen (bei der Färbung nach Weigert und Rosin) eine bedeutende Atrophie der parenchymatösen Teile auf. Ihr interstitielles Gewebe und die Gefässe sind unverändert. Die anderen Abschnitte des Lenden- und unteren Brustmarks, und zwar die Vorder- und Seitenstränge weisen keinerlei Veränderungen auf.

Die Rückenmarkshäute in den mikroskopisch untersuchten Segmenten zeigten nirgends Abweichungen von der Norm.

Der in 1proc. Osmiumsäurelösung fixierte N. radialis weist folgendes auf: Die Myelinscheiden der Mehrzahl seiner Fasern sind vollständig normal. Bei einer geringen Zahl derselben enthält ihr Myelin jedoch feine Körnchen, welche in den den distalen Bereichen der Extremität entnommenen Teilen des Nerven die Intensität des feinkörnigen Zerfalls erreichen. Dieser Zerfall erfasst jedoch nicht die ganze Nervenfaser, sondern nur einzelne ihrer Segmente. Solch ein segmentärer Process ist besonders intensiv im Unterarm und in der Hand ausgeprägt. Das Profil der Myelinfaser ist an diesen Stellen uneben; stellenweise ist es usuriert, hat gezackte unebene Conturen. Die Vasa nervorum eben dieser Nerven (Färbung mit Carmin-Hämatoxylin) waren ganz

normal. Epi-, Peri- und Endoneurium weisen gar keine Veränderungen auf. Die Kerne der Schwannschen Scheiden waren nicht vergrössert, ihre Anzahl nicht vermehrt. Der Achsencylinder war nicht unterbrochen, nur bei einer geringen Zahl der Fasern war er stellenweise leicht angeschwollen. Analoge Veränderungen wurden sowohl in den peripheren Teilen, als auch im Humerusbereich des N. medianus gefunden (nach Fixierung in Osmiumsäure und Färbung mit Carmin-Hämatoxylin).

Ebenso wies der N. vagus keinerlei merkliche Veränderungen auf.

Anders verhielten sich die die Geschlechtsapparate und die unteren Extremitäten innervierenden Nerven.

Die mit 1proc. Osmiumsäure fixierten Nn. pudendus und cruralis enthielten einen ungeheuren Procentsatz von Fasern, deren Myelinscheiden in Tropfen von beträchtlichen Dimensionen zerfielen oder feinkörnigen Zerfall enthielten. Diese Veränderungen an den einzelnen Fasern bewahrten die segmentäre Anordnung; infolgedessen waren hier neben den betroffenen normale Segmente vorhanden; das Myelin der ersteren hatte gezackte usurierte Conturen. Die Färbung mit Carmin-Hämatoxylin liess den normalen Zustand des Epi-, Peri- und Endoneuriums und der Vasa nervorum erkennen. Die Wände und Kerne der letzteren waren nicht verändert, ihr Lumen frei. Am Nerven konnten weder Blutergüsse, noch Oedem bemerkt werden. Die Kerne der Schwannschen Scheide weisen eine bedeutende Hypertrophie und Hyperplasie auf. Stellenweise liegen sie zu zweien und sogar zu dreien zusammen. Der Achsencylinder hat bei der Minderzahl der Fasern ein normales Aussehen. Bei der Mehrzahl ist er dagegen angeschwollen, stellenweise in kleine Stückchen zerfallen, hier und da vacuolisiert. An manchen Stellen hat er sich aber nicht im mindesten gefärbt, so dass sich über seinen Zustand nichts aussagen lässt. Was nun die Nervenstämme der Nn. peroneus und tibialis anbelangt, so hatte die Mehrzahl ihrer zum Teil in 1proc. Osmiumsäure, zum Teil in Müllerscher Flüssigkeit fixierten und nach Weigert gefärbten Nervenfasern ihre Markscheide bewahrt, doch war die letztere in den peripheren Teilen einzelner Segmente mit feinkörnigen Zerfallsprodukten übersät, so dass die Faser ein sehr unebenes, leicht zerklüftetes Profil zeigte. Ferner fanden sich Fasern, deren Markscheide ganz normal aussah. Die Zahl dieser letzteren, die auf dem Niveau der Unterschenkelmitte fast die Hälfte der Gesamtmenge der Fasern erreichte, verringerte sich in den distalen Nervenbereichen. Der Achsencylinder der beschriebenen Nerven färbte sich diffus. An vielen Stellen des Unterschenkels waren im Achsencylinder Vacuolen zu sehen; mitunter zerfiel derselbe im Fusse ganz und gar in Teile. Die Schwannschen Kerne und ihr Protoplasma waren beträchtlich angeschwollen. Die Färbung der Nn. peroneus und tibialis mit Carmin-Hämatoxylin liess weder im Fusse, noch auch im oberen Drittel des Unterschenkels irgendwelche Veränderungen seitens des Bindegewebsgerüstes des Nerven erkennen. Die Kerne des Epi-, Peri- und Endoneuriums waren nicht vermehrt; möglicherweise waren sie ein wenig angeschwollen. Im Gewebe des Nervenstammes waren weder Blutergüsse, noch Oedem vorhanden. Die Vasa nervorum wiesen normale Wände auf und waren grösstenteils leer.

In den untersuchten Muskeln des Fusses (M. extensor digit. communis brevis, Mm. interni) und des Unterschenkels (Mm. peronei) waren die Fasern sehr fein, enthielten feine und feinste Fetttröpfchen; die Sarkolemmkerne waren vermehrt. Das Perimysium war überhaupt erweitert und enthielt reichlich Fett.

Der Plexus coeliacus wurde nach der Nisslschen Methode untersucht.

Wenn wir das Präparat bei schwacher Vergrösserung betrachten, sehen wir eine scharf ausgeprägte Verringerung der Zahl der Zellelemente. Die Defekte der letzteren sind durch interstitielles Bindegewebe ersetzt. Die meisten Ganglienzellen erscheinen zusammengeschrumpft, verkleinert. Die Zellen sind nicht selten schlecht gefärbt und haben des öfteren eine runde oder ovale Form. In den erhalten gebliebenen Zellen besteht hingegen eine partielle Chromatolyse, welche in einem Teile der Zellen im Centrum lokalisiert ist, indem sie hauptsächlich um den Zellkern herum gelegen ist,



während sie sich in dem anderen Teil der Zellen in Gestalt von einzelnen Flecken über den ganzen Zellkörper ausbreitet. Vacuolen nicht sichtbar. Die Kerne sind verkleinert, liegen im Centrum und sind diffus gefärbt. Die Gefässwände verdickt und einige von ihnen hyperämisch.

Das Ganglion mesentericum superius enthielt einen kleinen Bluterguss. Einige von den Zellen wiesen vergrösserte Dimensionen auf und waren angeschwollen.

Die Nisslschen Kernkörperchen derselben hatten sich in der Nähe des Kernes fast vollständig aufgelöst, waren jedoch an der Peripherie der Zelle noch vorhanden. Der Kern lag im Centrum und war diffus gefärbt. Andere Zellen, die ebenfalls die chromophile Substanz im Centrum verloren hatten, waren an den Rändern diffus gefärbt; ihr Kern war nicht an die Peripherie gerückt, aber sehr verkleinert und intensiv gefärbt. Die grössere Hälfte der Zellen dieses Ganglions war verkleinert. Das interstitielle Gewebe war stellenweise angeschwollen und verdickt. Die Gefässwände waren etwas verdickt und einige von ihnen hyperämisch.

Somit bietet der vorliegende Diabetesfall sowohl vom klinischen als auch vom pathologisch-anatomischen Standpunkt stark ausgeprägte Veränderungen des sympathischen Nervensystems, des Centralnervensystems und der Langerhansschen Inselchen dar. Hingegen weist das Pankreas keinerlei besondere Veränderungen auf.

Intra vitam wurden vermerkt: eine subacut entstandene Parese der unteren Extremitäten, Atrophie einzelner Muskelgruppen, insbesondere an den Füssen und Unterschenkeln, Herabminderung der elektrischen Reaktion der Nerven, Störung aller Formen der Sensibilität in den unteren Extremitäten, Reflexverlust, Ataxie, Verlust der Potenz, Gedächtnisschwäche, trübe weinerliche Gemütsstimmung. Ausserdem wurden durch die Untersuchung von pathologisch-anatomischen Präparaten Affektionen folgender Organe nachgewiesen: 1. der Langerhansschen Inselchen, 2. des Plexus coeliacus, des Ganglion mesentericum superius, 3. des Rückenmarks, der peripheren Nerven und der Muskeln.

Die in den Langerhansschen Inselchen gefundenen Veränderungen, und zwar die Verringerung der Körnigkeit des Protoplasmas, die Undeutlichkeit der Zellgrenzen, das Fehlen der Kernpyknose, der normale Zustand der Capillaren, das Fehlen von Veränderungen seitens des interstitiellen Bindegewebes tragen einen labilen, oberflächlichen Charakter, während die im Plexus coeliacus gefundenen mikroskopischen Veränderungen, und zwar eine scharf ausgeprägte Verminderung der Anzahl der Ganglienzellen, das Ersetztwerden derselben durch interstitielles Bindegewebe, die partielle Chromatolyse in den Zellen, die Hyperämie einiger Gefässe uns zu der Annahme berechtigen, 1. dass als Ursache dieser Veränderungen des Plexus coeliacus ein entzündlicher Prozess anzusprechen ist (zugunsten einer solchen Annahme spricht auch der Bluterguss in das Bindegewebe des Ganglion mesentericum superius), und 2., dass die Veränderungen des Plexus coeliacus sich im Vergleich zu denen der Langerhansschen Inselchen als tiefgreifender und von früherem Datum darstellen; die Affektion der Langerhansschen Inselchen trägt also in unserm Falle die Anzeichen einer sekundären Erkrankung. Zugunsten einer solchen Behauptung sprechen auch folgende Daten: 1. ist durch die Arbeiten von Gentes und Pensa festgestellt, dass bei allen Wirbeltieren die Langerhansschen Inselchen reich an Nerven sind; 2. innerviert das sympathische Nervensystem alle Organe; in seinen Stämmen sind, wie gegenwärtig allgemein anerkannt ist, sensible, motorische, vasomotorische und sekretorische Fasern vorhanden. Der Plexus coeliacus ist die Centralstation, von der Fasern zu den verschiedenen in der Bauchhöhle gelegenen Organen, darunter auch zu den Langerhansschen Inselchen abgehen.

Deshalb muss jede Veränderung des Plexus coeliacus unfehlbar an der Tätigkeit der von ihm innervierten Organe und insbesondere an den Langerhansschen Inselchen zum Ausdruck kommen.

Was nun die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Centralnervensystems



anbelangt, so erwiesen sich, wie bereits gesagt, im Rückenmark die Vorderhörner und -wurzeln, die Hinterstränge und zum Teil auch die Hinterwurzeln betroffen.

Eine Veränderung der Vorderhörner wurde an zwei Stellen vermerkt. In der Hals- und Brustanschwellung des Rückenmarks ist sie schwach ausgeprägt. Der von ihr eingenommene Flächenraum sowie die Intensität der Zellveränderung sind hier nicht gross. Zugrunde gegangene Zellen sind gar nicht zu sehen und den Process selbst kann man als noch frisch ansprechen. In der Intumescentia lumbalis ist die Degeneration einzelner Zellen viel stärker ausgeprägt. Viele von ihnen sind ganz verschwunden. Andere sind dem Untergange nahe. Die Veränderung dieser letzteren kommt entweder in einer Verringerung des Umfanges der Zelle, im Verlust der Protoplasmafortsätze und in tiefer Färbung der chromatischen Substanz zum Ausdruck, so dass der Kern schlecht sichtbar ist, oder aber die Zellen erscheinen stark angeschwollen, ihre Conturen sind abgerundet, ihre Protoplasmafortsätze verdickt, während gleichzeitig ihre chromatophile Substanz verflüssigt ist, weshalb die Färbung sehr blass erscheint; die Chromatolyse hat einen diffusen Charakter und ist an der Peripherie der Zelle stärker ausgeprägt. Einige von diesen veränderten Zellen haben ein glasartiges Aussehen, weisen augenscheinlich keinen Kern und keinerlei chromatophile Substanz auf, haben Vacuolen, und ihre Dimensionen sind verringert. Die Degenerationsfläche umfasst alle Gruppen des Vorderhorns. Der oben geschilderte Zerstörungsprocess erscheint als frisch. Zu dieser Schlussfolgerung führt uns das Aussehen der Neuroglia und der Gefässe, die in den Halssegmenten gar nicht und im Lendenabschnitt sehr wenig verändert sind. Die Erkrankung der Vorderhörner hat einen atrophischen Charakter. Weder in den Halssegmenten noch in der Lendenanschwellung sind irgendwelche Hinweise auf entzündliche Processe vorhanden. Weder Hyperämie, noch Infiltration mit Zellen des benachbarten Gewebes, noch Blutergüsse sind vorhanden. Eine Affektion der Hinterstränge wurde nur auf einer kleinen Strecke der Intumescentia thoraco-lumbalis gefunden und nimmt diejenigen Stellen ein, deren Betroffensein bei Tabes oder bei experimentellen Degenerationen nach Durchschneidung der Hinterwurzeln zur Beobachtung gelangt. Die Veränderungen der Fasern dieser Stränge zeigen keinen entzündlichen Charakter. Auch hier hat die Degeneration ein frisches Aussehen, wofür 1. das Fehlen von Folgeerscheinungen seitens der Neuroglia und 2. die Möglichkeit der Färbung nach Marchi sprechen.

Die Veränderungen der Hinter- und Vorderhörner, wie auch der peripheren Nervenstämme, die zu den Geschlechtsapparaten und den unteren Extremitäten hingehen, sind einander überaus ähnlich und tragen fast einen und denselben Charakter. Ein Unterschied besteht nur in der Intensität des Processes. Es sind hauptsächlich die parenchymatösen Teile, und zwar die Myelinscheide und der Axencylinder verändert. Das bindegewebige Stützgerüst und die Gefässe sind ganz unverändert. Sehr viele Fasern haben ein normales Aussehen; ihre Degeneration betrifft nur einzelne Segmente. Stellenweise sind in Regeneration begriffene Fasern zu sehen. Die Entartung der Nervenfasern in den Nervenstämmen stellt sich als recht frisch dar; zugunsten des Frühstadiums der Erkrankung spricht der segmentäre Myelinzerfall, das Fehlen von Veränderungen von seiten des bindegewebigen Stützgerüsts und das Vorhandensein einer grossen Menge noch unveränderter Fasern. Die Affektion, sowohl der peripheren Nervenstämme, als auch der Rückenmarkswurzeln zeigt im gegebenen Fall die Anzeichen einer secundären Erkrankung. Die Erkrankung derselben als entzündlich und dazu als primär anzusprechen, ist angesichts des Fehlens von Hyperämie, Blutergüssen, Oedemen, Infiltration und anderer Veränderungen von seiten der Vasa nervorum und des interstitiellen Bindegewebes des Nervenstammes nicht gut möglich. Aus dem gleichen Grunde lassen sich diese Veränderungen schwerlich als Neuritis bezeichnen, da der beschriebene Process alle Anzeichen der Atrophie, nicht aber der Entzündung aufweist. Unter den zur Untersuchung gelangten Nerven erwies sich der N. vagus als normal.

Die im gegebenen Fall vorgefundenen anatomischen Veränderungen sind in vieler Hinsicht interessant und tragen auf den ersten Blick einen complicierten Charakter. Wir haben hier eine Affektion von beträchtlicher Intensität im Rückenmark und eine solche in den peripheren Nerven der unteren Extremitäten. Diese Affektionen sind nur auf den Bereich des peripheren Neurons beschränkt. Zu einem solchen Schlusse nötigt uns gerade der Umstand, dass die betroffenen Zellen der Vorderhörner des Rückenmarks und die entarteten motorischen peripheren Nerven mit den Muskeln der unteren Extremitäten das periphere motorische Neuron bilden. Die gleiche Erwägung lässt sich auch auf das Halsmark anwenden, wo die Veränderungen nur auf die Vorderhörner begrenzt sind und sich folglich ebenso zum Teil im Bereich des peripheren Neurons befinden. Diese Erwägung vereinfacht einerseits das Verständnis des uns beschäftigenden Falles und nötigt uns andererseits dazu, die Frage nach der Entwicklung und dem Verlauf der Erkrankung selbst aufzuwerfen. D. h. man hat zu entscheiden, ob das Neuron seiner ganzen Ausdehnung nach gleichzeitig betroffen wird, oder ob man es hier mit einer auf- oder endlich einer absteigenden Erkrankung zu tun hat.

Nach der Meinung von Oppenheim, Strümpell, Raymond u. a. kann das aus der Nervenzelle mit dem Axencylinder resp. mit der Nervenfaser der peripheren Nerven bestehende Neuron schädlichen Einflüssen in seinen einzelnen Abschnitten einen verschiedenen Widerstand entgegensetzen. In einer Reihe von Beobachtungen kann sich die Erkrankung im Kopfteil des Neurons, seinen Anfang, d. i. hauptsächlich in der Nervenzelle selbst äussern; in einer anderen Reihe kann der distale Teil des Neurons, in einer dritten Reihe endlich der distale und centrale Abschnitt desselben gleichzeitig betroffen werden.

In dem Falle, wenn die Ursache der Nervenaffektion einen diffusen und localen Charakter trägt, z. B. wenn dieselbe im Blute kreist, sind günstige Bedingungen für das gleichzeitige Erkranken des Neurons in seinem ganzen Bestande gegeben. Wenn jedoch ein gewisses Neuron einen Locus minoris resistentiae besitzt — nehmen wir an, dass derselbe in der als tropisches Centrum dienenden Zelle, oder in den distalen peripheren Teilen des Neurons gelegen sei, — so wird das gegebene diffuse Agens seine schädliche Wirkung auf das letztere nur local ausüben; eine Veränderung wird sich gerade in diesen am meisten zugänglichen Teilen äussern und in den widerstandsfähigeren Teilen weniger ausgeprägt sein; diese letzteren können sogar unter gewissen Bedingungen wie sonst funktionieren und imstande sein, soweit das z. B. die peripheren Endigungen des Neurons betrifft, Reize weiterzuleiten. Bei Vergiftungen mit tierischen Giften, die im Blut kreisen, ist z. B. des öfteren beobachtet worden, dass die Zellen der Vorderhörner sich als mehr oder weniger verändert erwiesen, während die zu erwartende Entartung der von ihnen ausgehenden peripheren Nerven sogar vollkommen fehlte und die von ihnen besorgten Funktionen ohne irgendwelche Störungen ausgeübt wurden. So z. B. waren in den Versuchen von Flatau und Goldscheider die Funktionen der Muskelgruppen trotz völliger Degeneration der Zellen der Vorderhörner unverändert. Scharf ausgeprägte Entartung



derselben Zellen war in den Versuchen und klinischen Beobachtungen von Zwetajew, Popoff, Dotlo, Tirelli u. a. mitunter nicht von den geringsten Veränderungen der Axencylinder resp. der peripheren Nerven begleitet, und diese letzteren waren imstande, ihre Funktion auszuüben.

Diese Beobachtungen weisen auf die verschiedene Widerstandsfähigkeit der einzelnen Teile des Neurons hin und gestatten die Annahme, dass das Neuron anfänglich entweder nur an seiner Peripherie oder nur in seinem Centrum betroffen wird, so dass in dem einen Fall das Leiden einen aufsteigenden, in dem anderen einen absteigenden Charakter zeigt. Wenn wir nun unseren Patienten in dieser Richtung untersuchen, so ergibt die ins Einzelne gehende Betrachtung der an ihm zur Beobachtung gelangenden Symptome keinerlei überzeugende Beweise zugunsten der Annahme von der Gleichzeitigkeit der Erkrankung des Neurons seiner ganzen Ausdehnung nach. Wir betrachten daher die Frage von der gleichzeitigen Erkrankung des ganzen Neurons als in verneinendem Sinne gelöst. Was nun aber die Voraussetzung einer aufsteigenden Erkrankung einzelner Neurone anbelangt, so spricht hiergegen erstens der normale Zustand der Nerven der oberen Extremitäten unseres Patienten, während die ihnen entsprechenden Segmente der Intumescentia cervicalis veränderte Zellen in den Vorderhörnern aufweisen, und zweitens der Umstand, dass die für den aufsteigenden Verlauf in den unteren Extremitäten typischen, durch die Untersuchungen von Gudden, Vulpian, Nissl, Marinesco u. a. festgestellten Veränderungen der Rückenmarkszellen in der Intumescentia lumbalis fehlen. Nach diesen Autoren unterscheidet man histologisch primäre Veränderungen der Rückenmarkszellen, die sich infolge der primären Einwirkung eines schädlichen Agens auf die Zellen selbst herausbilden und sekundäre, als Folgeerscheinung bei den Affektionen der peripheren Nerven zur Beobachtung gelangende Veränderungen, die nur als Fernreaktion seitens der Nervenzelle auf die an irgend einer Stelle der Peripherie eingetretene Degeneration ihres Achsencylinders erscheint.

Im ersteren Falle, bei der sogenannten autochthonen Erkrankung der Zellen des Rückenmarks, unterliegen dieselben der Hayem-Forelschen Entartung. In ihnen bildet sich eine von den peripheren Teilen (ausser bei der Arsenikentartung, wo sie im Centrum beginnt [Popoff]) ausgehende Chromatolyse, ein Anschwellen des Zellleibes und seiner Fortsätze heraus. Diese letzteren brechen mitunter ab; einige Nisslsche Körperchen nähern sich dabei einander und häufen sich bisweilen in der Nähe des Kerns an. Interessant ist die Tatsache, dass die achromatische Substanz der Zelle bei der autochthonen Degeneration auch betroffen ist, wobei sie sich entweder zu färben beginnt, oder eine glasartige Veränderung erfährt und farblos bleibt. Bei dieser Art von Affektion der nervösen Zellelemente leiden auch die anliegenden Teile, und zwar fangen die Neurogliazellen an, in die Nähe der veränderten Nervenzellen zu proliferieren. Bei der sekundären Degeneration der Zellen beginnt die Chromatolyse im Bereich des Achsencylinderfortsatzes, setzt sich in die centralen Teile der Zelle fort und ist von einer Wanderung des Kernes nach der Peripherie, Atrophie desselben und Achromatismus der Zelle begleitet. Hierbei beobachtet man mehrere Stadien, von denen die An-



häufung der Nisslschen Körperchen an der einen Seite des Kerns als das wichtigste gilt. In unserem Falle konnten wir trotz der sorgfältigsten Beobachtung der Präparate keinerlei dergleichen Anzeichen einer sekundären Entartung der Nervenzellen finden, weshalb die Frage von der aufsteigenden Affektion des Nervensystems im vorliegenden Falle doch wohl als im verneinenden Sinne gelöst zu gelten hat. Aus dem gleichen Grunde kann man schwerlich der Meinung von Auché beipflichten, der dem Diabetes die specifische Eigenschaft, nur die peripheren Nerven in Mitleidenschaft zu ziehen, zuschreibt. In einer seiner bereits oben citierten Beobachtungen fand dieser Autor unter dem Mikroskop eine scharf ausgeprägte Degeneration der distalen Abschnitte der peripheren Nerven und hielt das Centralnervensystem, ohne dasselbe einer Untersuchung unterworfen zu haben, für normal und überhaupt für durch Diabetes nicht afficierbar. Etwas anders steht es mit der Frage von der absteigenden Affektion des Nervensystems in unserem Falle.

In der diesbezüglichen Literatur besteht die Meinung, dass die Veränderung der peripheren Nerven und Muskeln nicht primären Ursprungs sein könne, dass derselben eine Erkrankung ihrer Rückenmarkscentren, resp. der Zellen der Vorderhörner voraufgehen müsse. Diese Anschauung hat viele Anhänger gefunden. Erb, Remak, Anfimow, Eisenlohr, Marie-Babinsky, Joffroy und Lemeller und mit ihnen noch viele andere Autoren nehmen eine primäre Affektion der Ganglienzellen der Vorderhörner überall da an, wo Muskelatrophie und Veränderung der peripheren Nerven vorliegen. Wenn eine solche Degeneration der Nervenzellen sich unter dem Mikroskop nicht feststellen lässt, so schlagen die Autoren vor, dieselbe als dynamische zu betrachten, und verlegen jedenfalls in die Nervenzellen des Rückenmarks die Ursachen auch der Muskelentartung. Unbedingt aber beziehen sie alle diejenigen Fälle, wo die peripheren Nerven unter dem Mikroskop atrophisch und nicht entzündlich verändert erscheinen, auf die primäre Erkrankung der Vorderhörner. Babinsky nimmt für eine ganze Gruppe von Neuritiden unbedingt die primäre Affektion der Nervenzellen der Vorderhörner an. Als typisch für dieselben sieht er die Neuritis der Hemiplegiker an, bei denen die Zellen der Vorderhörner des Rückenmarks atrophiert sind. Anfimow schlägt entschieden vor, jede Polyneuritis als Poliomyelitis anzusehen und dieselbe zum Unterschied von derjenigen des Kindesalters Poliomyelitis adultorum zu nennen.

In unserem Falle spricht zugunsten des absteigenden Verlaufes der Erkrankung, d. h. der primären Affektion des centralen Abschnitts des Neurons und der secundären Atrophie der peripheren Nerven gerade die Veränderung der Zellen der Vorderhörner des Lendenmarks, die sich im Anschwellen derselben und ihrer Fortsätze usw. äussert. Diese Veranderungen entsprechen bekanntlich dem von Hayem-Forel bei der primären Zelldegeneration beschriebenen Bilde. Ferner wird der Gedanke von der absteigenden Entartung auch durch den atrophischen Charakter der Veränderungen der von den betroffenen Segmenten abhängenden peripheren Nerven selbst bestätigt. Auch der Unterschied im Grade der Erkrankung der Zellen des Rückenmarks und der peripheren Nerven

spricht zugunsten einer solchen Annahme. Besonders demonstrativ tritt das im Halsmark hervor: die erstgenannten Zellen zeigen bereits Veränderungen, während sich die letztgenannten (und zwar in den oberen Extremitäten) noch ihrem normalen Zustand angenähert erweisen.

Von anderen im gegebenen Fall vorliegenden Eigentümlichkeiten der Erkrankung des Centralnervensystems beansprucht die Tatsache ein besonderes Interesse, dass die Affektion ausschliesslich auf die parenchymatösen Teile, d. h. auf die Nervenzellen und -fasern begrenzt bleibt. Gerade nur diese erwiesen sich als betroffen. Hingegen war das interstitielle Gewebe verschont geblieben. Eine analoge Erscheinung wird auch von den Autoren erwähnt. So z. B. bestanden die Veränderungen der grauen Substanz des Rückenmarks in den Fällen von Bonardi, Sonques und Marinesco, Nonne, Williamson, Pryce, Sandmeyer in einer Affektion nur der Zellen allein, ohne dass die Neuroglia eine festere Consistenz aufwies, ohne Beteiligung der Gefässe, ohne Auftreten von entzündlichen Erscheinungen, ohne Infiltration. Ebenso fanden Kalmus, Sonques und Marinesco, Hensay in ihren Fällen von Affektion der weissen Stränge die Anzeichen einer primären Affektion nur der Nervenfasern, während Neuroglia und Gefässe unverändert geblieben waren. Im Falle von Nonne erwies sich die Neuroglia als verdickt; doch der Autor sieht hierin nur eine secundäre, nicht aber eine primäre Erscheinung. Bei der Mehrzahl der peripheren Nerven, die Erwähnung gefunden haben, gelangt dasselbe zur Beobachtung: es sind nur die parenchymatösen Teile des Nerven betroffen, sein interstitielles Gewebe und die Gefässe erwiesen sich als intakt. In einigen Fällen betraf die Affektion nur die Myelinscheide. Als sehr wertvolle Beispiele lassen sich hier die Beobachtungen von Bruce und von Auché (Fall IV) anführen.

Uebrigens sind in der Literatur (Nonne, Pryce) Hinweise auch auf Erkrankung des interstitiellen Gewebes des Nervensystems bei der Zuckerkrankheit vorhanden; doch unterscheiden sich die Veränderungen desselben wesentlich von denen des Nervenparenchyms: Während die Nervenzellen und -fasern beim Diabetes atrophieren und zu Grunde gehen, trägt die Veränderung der Neuroglia in den obenerwähnten von Nonne und Bruce beobachteten Fällen keinen regressiven, sondern einen progressiven Charakter. Statt einer Atrophie weist dieses Gewebe eine festere Consistenz auf; einzelne Fasern desselben sind verdickt. Sogar neugebildete Elemente werden vermerkt. Der Zusammenhang aller dieser Veränderungen mit dem Diabetes ist jedoch zweifelhaft. Gegenwärtig ist es noch völlig unaufgeklärt, ob man die beschriebene Veränderung der Neuroglia ausschliesslich der Einwirkung der beim Diabetes im Blut circulierenden allgemeinen toxischen Stoffe zuzuschreiben hat, oder ob man in derselben das Resultat der lokalen Reizung durch die an der Stelle, wo die Nervenzelle zugrunde geht, gebildeten Zerfallselemente zu sehen hat, oder ob man endlich dieses Consistenterwerden des interstitiellen Gewebes als einen, weder mit den Diabetestoxinen, noch mit den lokalen Zerfallsprodukten in Zusammenhang stehenden secundären Process, als eine Folgeerscheinung nur mechanischer Momente, und zwar als das Resultat des Auftretens eines leeren Raumes an Stelle des ver-

schwundenen Nervenparenchyms aufzufassen hat. Man hat schliesslich nicht ausser Acht zu lassen, dass die gleichen Affektionen der Neuroglia auch von Syphilis, Alkoholismus, Arteriosklerose und anderen mit dem Diabetes durchaus in keinem Zusammenhang stehenden, aber äusserst häufig gleichzeitig mit ihm vorhandenen Momenten herrühren können.

Die Betrachtung der bei unserem Patienten beobachteten Veränderungen des Plexus coeliacus berechtigt uns zu der Schlussfolgerung, dass als unmittelbare Ursache seiner Erkrankung ein durch ein Trauma hervorgerufener Bluterguss zu gelten hat, während wir die Veränderungen der Langerhansschen Inselchen als secundäre Erscheinung auffassen. Was nun die unmittelbaren Ursachen der Affektion des Centralnervensystems anbelangt, so lässt sich hierüber folgendes sagen: im gegebenen Falle haben wir keinen Anlass, die Erkrankung des Centralnervensystems durch eine Gefässentartung zu erklären, selbst wenn sich die letztere während der Zuckerkrankheit entwickelt haben sollte, denn erstens wurden die Blutgefässe normal befunden und zweitens ist bei einer Gefässerkrankung (und zwar einer chronischen, wie das in unserem Falle zu erwarten wäre) das klinische und pathologisch-anatomische Bild, insbesondere das des peripheren Nervensystems, ein völlig anderes. Auch kann man die im Rückenmark vorgefundenen Veränderungen nicht durch eine von den verdickten und infiltrierten Rückenmarkshäuten hervorgerufene Compression der Wurzeln und Atrophie der letzteren erklären, da sich diese Hüllen als völlig normal erwiesen. Ebenso kann man auch der Blutarmut unseres Patienten keine grosse Bedeutung beimessen, denn erstens erreichte dieselbe keinen hohen Grad und zweitens tritt diese Erkrankung — und zwar gerade dann, wenn sie im höchsten Grade ausgeprägt ist, bei den sogenannten letalen Anämien — in einzelnen Herden auf, und obschon mitunter die Lokalisation der secundären Entartungsbereiche die Degeneration eines Systems vortäuschen kann, so weisen doch einzelne Herde die Anzeichen der acuten disseminierten Myelitis (Boedeker, Juliusberger, Nonne, Minich) auf, die sich grösstenteils in der Nähe der Gefässe lokalisiert, während die Lissauersche Zone und die hinteren Wurzeln verschont bleiben. Die graue Substanz pflegt hierbei äusserst selten und ausserdem nur in chronischen Fällen betroffen zu sein. Uebrigens hängt die Affektion des Rückenmarks bei Anämien offenbar nicht unmittelbar von der Anämie, sondern von zufällig hierbei entstehender Sepsis ab (Russel). In unserem Falle ergaben aber die unter dem Mikroskop gefundenen Veränderungen nichts Derartiges. Die gleichen Erwägungen gestatten uns, die Bedeutung der Kachexie und des Marasmus unter den sonstigen ätiologischen Momenten der Degeneration des Nervensystems im gegebenen Falle gering anzuschlagen. Die gleichen unter dem Mikroskop festgestellten Daten sprechen auch gegen eine lokale infektiöse Erkrankung des Rückenmarks. Eine infektiöse Ursache hätte, wie auf dem Wege des Experiments (Homen) und klinischer Beobachtungen festgestellt worden ist, eine Reihe von Veränderungen seitens der Gefässe (Hyperämie, Austritt der weissen Blutkörperchen, Infiltration des umgebenden Gewebes) hervorrufen müssen, während hier nichts Derartiges zu bemerken war.

Wir schreiben in unserem Falle die Affektionen des Centralnervensystems der Einwirkung derjenigen schädlichen Produkte zu, die beim Diabetes im Blute circulieren und dadurch, dass sie in enge Berührung mit den Zellen des Gehirns und Rückenmarks gelangen, deren Lebenstätigkeit alterieren. Was nun die Frage anbelangt, warum denn die schädlichen Produkte in den Rückenmarkszellen scharf ausgeprägte Veränderungen hervorriefen, während die peripheren Teile in den oberen Extremitäten verschont geblieben waren, so erklären wir das durch das Vorhandensein eines locus minoris resistentiae in der als trophisches Centrum dienenden Zelle des Rückenmarks, weshalb das gegebene im Blut kreisende Agens auf dasselbe eine nur lokale Wirkung ausgeübt hat, während wir das Absterben einzelner Fasern des peripheren Nervensystems ohne Beteiligung des bindegewebigen Stützgerüstes des Nerven in den unteren Extremitäten als kachektische Atrophie einzelner Nervenfasern infolge anhaltend wirkender Intoxikationen von geringerer Intensität auffassen.

Klinisch entspricht der gegebene Fall bis zu einem gewissen Grade dem Bilde der Pseudotabes diabetica. Hiermit stimmen die sensorischen Störungen im unteren Teile des Rumpfes, die Ataxie und der Verlust der Sehnen- und Hautreflexe überein. Vollkommen würden hiermit das Erhaltensein der Pupillenreflexe auf Licht und der Verlust der Geschlechtsfunktion im Einklang stehen. Bei der Classificierung der vorliegenden Erkrankung vom pathologisch-anatomischen Standpunkt kommen zwei typische Erkrankungen in Betracht, mit denen die unsere eine gewisse Aehnlichkeit aufweist, und zwar Poliomyelitis anterior subacuta und Tabes dorsalis. Zugunsten der Annahme, dass wir es hier mit einem Fall von Poliomyelitis anterior subacuta zu tun haben mögen, spricht die Atrophie einzelner Gruppen der Muskeln der unteren Extremitäten und der Untergang der Zellen der Vorderhörner. Diese Hypothese findet aber vom klinischen Standpunkt keinerlei Unterstützung, da Sensibilitätsstörungen und Ataxie gar nicht zu dem Bilde dieser Erkrankung gehören. Noch mehr gegen diese Erkrankung sprechen die durch die histologische Untersuchung gewonnenen Ergebnisse, und zwar widerspricht dieser Diagnose die Affektion der Burdachschen Stränge. Die vorhandenen vereinzelten Beobachtungen von Poliomyelitisfällen, wo bei der Autopsie isolierte Affektionen der Burdachschen Stränge gefunden wurden (Joffroy-Lelesson, Oppenheim) sind eine grosse Seltenheit und berechtigen jedenfalls nicht zu Verallgemeinerungen. Ferner spricht gegen die Diagnose Poliomyelitis anterior subacuta noch das Fehlen von entzündlichen Veränderungen in den Vorderhörnern und der normale Zustand der Rückenmarksgefässe. Ebenso ist das Vorhandensein von diffusen Veränderungen des Rückenmarks und das Fehlen von Erkrankungsherden in demselben mit der hier vorausgesetzten Diagnose unvereinbar. Es sind jedenfalls mehr Gründe vorhanden, hier eine der Tabes analoge Rückenmarkserkrankung zuzugeben; freilich erscheint diese Analogie auf den ersten Blick schlecht mit dem Untergang der Zellen in den Vorderhörnern des Rückenmarks bei unserem Patienten übereinzustimmen, um so mehr, als eine solche Autorität wie Déjérine die Möglichkeit einer



Veränderung der Vorderhörner bei reiner und typischer Tabes vollkommen in Abrede stellt, doch haben andere durchaus vertrauenswürdige Beobachter unstreitig eine Degeneration der Zellen der Vorderhörner und überhaupt der motorischen Kerne (mit Muskelatrophie) bei Tabes vermerkt. Leyden hat bei Tabes Muskelatrophie, Sklerose, Pigmentation und Schrumpfung der Ganglienzellen der Vorderhörner gefunden. Derselbe Autor fand die gleiche Erscheinung in noch einem Falle, wo ausserdem die Nervenfasern atrophiert waren. Dasselbe fanden Charcot-Pierret und Eisenlohr.

Raymond und Artaud vermerkten bei einem Diabetiker Atrophie der Zunge, des N. hypoglossus und des Kerns dieser Nerven. Da nun ausserdem bei Tabes vielmals Affektionen der peripheren Nerven mit Muskelatrophie von solchen Autoren wie Pierret-Vaillard, Déjérine, Oppenheim, Raymond-Artaud, Goldscheider beobachtet worden sind, so wäre das Leiden unseres Patienten nicht als Pseudotabes, sondern einfach als Tabes diabetica zu bezeichnen.

II. Beobachtung.

In Ergänzung unserer I. Beobachtung fügen wir in gedrängter Kürze noch eine Untersuchung des Plexus coeliacus, der Langerhansschen Inselchen, des Rückenmarks und des peripheren Nervensystems eines im diabetischen Coma verstorbenen Patienten hinzu. Die Präparate verdanken wir der ganz besonderen Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. N. Michailow, Assistenten des Herrn Prof. W. Obraszow, Kiew.

Die klinische Beobachtung des Patienten ist überaus kurz. Im Krankenjournal der Kiewer therapeutischen Klinik vom 25. 9. 1912 ist verzeichnet, dass ein kachektischer Patient von mittlerem Alter, dessen Stand, Vor- und Familienname in Ermangelung der betreffenden Dokumente nicht eingetragen sind, der früher an der Zuckerkrankheit gelitten hatte, im Zustande des diabetischen Coma in die Klinik eingebracht wurde, wo er nach 28 Stunden, ohne zu vollem Bewusstsein gekommen zu sein, starb. Es wurden 10 pCt. Zucker im Harn nachgewiesen. Von Störungen des Nervensystems war intra vitam vom behandelnden Arzt Pupillenerweiterung, schlechte (träge) Reaktion derselben auf Licht und Incontinentia urinae festgestellt. Die motorische Sphäre, die Sensibilität, Haut- und Sehnenreflexe und elektrische Reaktion wurden nicht untersucht. Die 18 Stunden nach dem Tode vorgenommene Sektion ergab Atrophie des Plexus coeliacus, ein normales Pankreas und keine Arteriosklerose.

Mikroskopisch untersucht wurden: Plexus coeliacus, Pankreas, das Rückenmark in seiner ganzen Ausdehnung uud ein Teil der peripheren Nerven, worunter sich auch der N. pudendus befand.

Die Untersuchung des Plexus coeliacus nach Nissl ergab den Schwund eines Teiles der Zellelemente. Die Defekte der Zellelemente sind durch Bindegewebe ersetzt. Die Mehrzahl der Zellen des Ganglions stellt sich als dem Umfang nach verringert dar, während in der Minderzahl der Zellen eine partielle Chromatolyse zur Beobachtung gelangt. Die Kerne haben an Umfang eingebüsst, liegen im Centrum und sind diffus gefärbt. Gefässe hyperämisch.

Nach Bearbeitung der Pankreasstücke nach den allgemein bekannten Regeln liessen die Präparate unter dem Mikroskop folgendes erkennen: die Zellen des Pankreas unterscheiden sich in nichts von der Norm. Es konnten weder fettige Degeneration, noch Vacuolisation, noch Chromatinarmut ihrer Kerne, noch Abnahme ihres Umfanges



beobachtet werden. Ebensowenig bestand eine Vergrösserung der Kerne. Zustand der Gefässe normal. Was die Langerhansschen Inselchen anbelangt, so ergibt die Besichtigung der Schnitte eine normale Anzahl und Grösse derselben. Bei schwacher Vergrösserung treten die Langerhansschen Inselchen infolge der spezifischen Färbung recht deutlich inmitten des Drüsengewebes hervor. Das Protoplasma ihrer Zellen färbt sich recht intensiv. Die Körnigkeit der letzteren ist im Vergleiche zur Norm merklich vermindert. Zellgrenzen deutlich. Die Kerne der Inselzellen sind chromatinreich und färben sich diffus. Eine Pyknose derselben wird nicht beobachtet. Kerngrenzen sichtbar. Die Zellen selbst sind gleichsam zusammengedrückt, ihrem Umfang nach verringert, insbesondere an den Stellen, wo viel Zymogen erhalten geblieben ist. Capillaren normal. Ein Ausführungsgang oder eine besondere Bindegewebshülle konnte nicht festgestellt werden.

Das Rückenmark wurde in mehrere Abschnitte geteilt und zum Teil in Müllerscher Flüssigkeit für die Untersuchung nach Weigert, van Gieson und Marchi, zum Teil aber auch in Alkohol oder Sublimat zur Untersuchung nach Nissl fixiert. Was die Resultate der Untersuchung anbelangt, so ergab die Färbung der Präparate nach Weigert und van Gieson keinerlei Veränderungen der weissen Rückenmarksstränge. Die Bearbeitung des Rückenmarks nach Marchi liess diffuse, ihrer Lokalisation nach recht unbestimmte Veränderungen der Peripherie des Rückenmarks erkennen. Hingegen wurden bei der Färbung des Rückenmarks nach Nissl scharf ausgeprägte Veränderungen gefunden.

Auf vielen aus der Lendenanschwellung, aus einigen Segmenten des Brustmarks und aus dem Halsmark stammenden Präparaten wurde Folgendes bemerkt: die Zahl der Vorderhornzellen ist im Vergleich zur Norm nicht verringert. Viele derselben haben ihre Protoplasmafortsätze eingebüsst, sind von leeren Räumen umgeben und vielleicht von geringerem Umfang als in der Norm. Einige Zellen enthalten Anhäufungen von gelben Pigmentschollen, die entweder nur im Fortsatz allein oder am Zellrande zwischen 2 Fortsätzen zerstreut sind. In diesen pigmentierten Zellen sind die Nisslschen Körnchen diffus und überaus blass gefärbt, die Kerngrenzen solcher Zellen sind undeutlich, die Färbung der Kerne ist überaus blass, ein Kernkörperchen ist gar nicht sichtbar. Einige derartige ihrer Fortsätze beraubte Zellen haben ihre dreieckige Form eingebüsst und sind fast vollkommen rund.

Ein Teil der Zellen ist durchweg mit gelbem Pigment durchsetzt; die Körnchen dieses letzteren sind jedoch überaus klein. Die Nisslschen Körnchen solcher Zellen sind recht deutlich zu unterscheiden und gut gefärbt. Die Kerne solcher Zellen sind durch Pigment verdeckt; die Fortsätze sind wenig geschrumpft; rund um die Zelle ist ein leerer Raum zu sehen. Einige Zellen haben einen überaus angeschwollenen und äusserst blassen Kern; hingegen ist das Kernkörperchen intensiv gefärbt.

Die Untersuchung der peripheren Nerven geschah mit Hilfe der Färbung mit 1—2 proc. Osmiumsäurelösung, wie auch mit Carmin-Alaun-Hämatoxylin und nach Weigert. Hierbei stellte sich heraus, dass die Myelinscheiden der Fasern des N. pudendus leichte Anschwellungen zeigten, stellenweise körnigen Zerfall in ihren peripheren Schichten aufwiesen und dass ihre Färbung, sowohl die mit Osmiumsäure, als auch die nach Weigert nicht genügend intensiv war. Das interstitielle Bindegewebe des N. pudendus, seine Vasa nervorum, sowie seine Schwannschen Kerne erwiesen sich als völlig unverändert. Die anderen in derselben Weise untersuchten peripheren Nerven liessen unter dem Mikroskop keinerlei Veränderungen erkennen.

Wenn wir das vorstehend Erörterte zusammenfassen, so sehen wir im vorliegenden Falle eine scharf ausgeprägte Affektion des Plexus coeliacus, der Langerhansschen Inselchen und der Rückenmarkszellen,



während das periphere Nervensystem, den leicht degenerierten N. pudendus ausgenommen, sich in normalem Zustande befindet.

Obschon diese Beobachtung in vieler Hinsicht durchaus ungenügend ist, führen wir dieselbe doch als Beweis dafür an, dass, ebenso wie in Beobachtung I, beim Diabetes betroffen sind: der Plexus coeliacus, die Langerhansschen Inselchen und das Rückenmark, wobei die Affektion des Centralnervensystems im Rückenmark beginnen und einen absteigenden Verlauf nehmen kann. Was nun die Entwicklung und den Verlauf der Affektion im Plexus coeliacus und in den Langerhansschen Inselchen anbetrifft, so können wir diesbezüglich nur das anlässlich der ersten Erkrankung Gesagte wiederholen.

Experimentelle Daten.

In unseren weiteren Erwägungen werden wir bei der Betrachtung der Frage von der Glykosurie auf nervöser Grundlage unsere Aufmerksamkeit ausschliesslich auf die experimentelle Glykosurie richten.

Als erster Forscher auf diesem Gebiet ist Cl. Bernard zu nennen, der einen schnell vorübergehenden Diabetes nach einem Stich in den Boden des IV. Ventrikels entdeckte. Man wusste allerdings bereits früher, dass diabetische Veränderungen des Harns auch bei Affektion der Nervencentren auftreten können. Diesbezügliche Aeusserungen haben Gregory im Jahre 1807, Frank im Jahre 1812 und Stosch im Jahre 1828 getan. Doch Cl. Bernard gebührt die Ehre der Entdeckung des ursächlichen Zusammenhanges zwischen der Affektion des Nervensystems und dem Auftreten von Zucker im Harn. In seinen „Vorlesungen über Physiologie und Pathologie des Nervensystems" sagt Cl. Bernard, dass ein Stich in die Mitte derjenigen Stelle, wo der N. acusticus und N. vagus entspringen, d. h. in dem Boden des IV. Ventrikels, gleichzeitig ein Anwachsen der Harnmenge und das Auftreten von Zucker in demselben bedingt; wird aber der Stich etwas oberhalb der oben bezeichneten Stelle ausgeführt, so gelangt weniger Harn zur Absonderung, wobei derselbe aber in diesem Falle oft Eiweiss enthält. Valentin gibt an, dass Gräffe dadurch Diabetes hervorrief, dass er Flüssigkeit in den IV. Ventrikel einspritzte. Die Stelle für den Diabetes hervorrufenden Stich nimmt Cl. Bernard (beim Kaninchen) als stecknadelkopfgross an, während Schrader dieselbe für 5 mm gross hält. Als eine interessante Ergänzung zu der von Cl. Bernard festgestellten Tatsache erscheint eine von Schiff gemachte Entdeckung. Derselbe gelangte, von der Annahme ausgehend, dass die Einwirkung des Nervensystems auf die Zusammensetzung des Harns durch eine Veränderung des Gefässtonus erreicht wird, zu der Schlussfolgerung, dass eine Verletzung der das Gehirn mit den Baucheingeweiden verbindenden Nerven gleichfalls Diabetes hervorrufen müsse. Und es gelang ihm in der Tat durch Zerstörung des Rückenmarks vermittels einer Nadel, die er in verschiedenen Richtungen bewegte, bei Fröschen einen ebensolchen Diabetes hervorzurufen, wie der nach dem Stich in den Boden des IV. Ventrikels beobachtete. Im gegebenen Fall wird ebenderselbe Cl. Bernardsche Stich ausgeführt; die Notwendigkeit, einen grösseren Bereich des Rückenmarks zu zerstören,



wird jedoch nur durch den Umstand bedingt, dass die Nervenfasern, die im IV. Ventrikel bei den Säugetieren in enger Berührung stehen, im Rückenmark auf eine längere Strecke verteilt sind.

Bei seinen Forschungen, die darauf gerichtet waren, die Ursache der Wirkung des Stiches in den Boden des IV. Ventrikels zu ergründen, unternahm Cl. Bernard eine Reihe von Versuchen, die zeigten, dass nicht sämtliche dem verlängerten Marke beigebrachten Schädigungen Diabetes zur Folge haben: so z. B. riefen beim Kaninchen die Beschädigungen der keilförmigen Körper keinen Diabetes hervor, sondern es schien sogar, als hörte die Harnabsonderung hiernach auf. Die Durchschneidung des Kleinhirns mit dem Messer rief jedoch bei vielen Kaninchen eine Veränderung des Harns in dem Sinne hervor, dass sich nach der Operation in ihm ein Zuckergehalt nachweisen liess. Diese Beobachtung wird auch von Schiff bestätigt, der unter den gleichen Verhältnissen einen starken, bis zum Tode anhaltenden Diabetes sah. Auf der Suche nach den Wegen begriffen, auf denen die Wirkung des Stiches vom verlängerten Marks zur Leber als dem Hauptorgan für die Glykogenbildung gelangt, fand Cl. Bernard, dass die Durchtrennung des Rückenmarks die Wirkung des Stiches aufhob.

Somit erwies es sich, „dass die Wirkung der Reizung durch das Rückenmark übermittelt wird“, und die Annahme, dass als die diese Reizung übermittelnden Bahnen der N. vagus und der N. sympathicus zu betrachten sind, stellte sich als falsch heraus, da ihre Durchtrennung die Bildung eines zuckerhaltigen Harns nach dem Stich in den Boden des IV. Ventrikels nicht verhindert, während die Reizung der centralen Abschnitte des N. vagus durch Galvanisation das Auftreten einer beträchtlichen Zuckermenge im Harn nach sich zieht. Es ist interessant zu vermerken, dass den Beobachtungen von Cl. Bernard zufolge bei durch Hunger und Krankheit geschwächten Tieren ein künstlicher Diabetes sich nicht hervorrufen lässt. Seine Versuche hat Cl. Bernard an Kaninchen und Hunden angestellt; als er dieselben aber an Vögeln (Tauben) vornahm, erwies es sich, dass sich bei ihnen vermittels des Stiches kein solcher Effekt erzielen liess. Kühne und Schiff beobachteten eine positive Wirkung des Stiches bei Fröschen, während Thiel, der als Versuchstiere Hühner gewählt hatte, keine Zuckerausscheidung nach dem Cl. Bernardschen Stich zu verzeichnen hatte. Somit sollte man meinen, dass die Vögel auf den Cl. Bernardschen Stich nicht reagieren, wenn nicht durch die Bernhardtschen Versuche an Tauben das Gegenteil bewiesen worden wäre.

Ueberhaupt ist zu bemerken, dass nicht alle Tierarten in gleichem Masse auf die das Auftreten von Zucker im Harn bedingenden Ursachen reagieren. Als deutlicher Beweis hierfür dienen die Versuche von Böhm und Hoffmann, die bei Katzen einen schnell vorübergehenden Diabetes als Folgeerscheinung einer durch eine geringfügige Operation (Tracheotomie) oder sogar durch einfaches Fesseln an den Operationstisch hervorgerufenen Nervenerschütterung beobachteten. Die Dauer dieser von ihnen als Fesselungsdiabetes bezeichneten Erscheinung pflegt verschieden zu sein und zwar währt dieselbe 3—13 Stunden, wobei der Zucker an-



fangs in mässiger oder geringer Menge abgesondert wird, worauf die Absonderung schnell ihr Maximum erreicht, um sodann schnell wieder zu sinken.

Pavy war zuerst bemüht, klarzustellen, ob Schädigungen des sympathischen Nervensystems Einfluss auf die Entstehung des Diabetes haben. Dieser Forscher behauptet, dass die Durchschneidung gewisser Teile des N. sympathicus eine starke diabetische Wirkung habe. Bei Durchschneidung sämtlicher Halsnerven mit nachfolgender künstlicher Atmung fand Pavy im Harn des Tieres eine beträchtliche Zuckermenge. Nach diesem Versuch und einer Reihe von anderen, in denen auf beiden Seiten des Halses gleichzeitig die aufsteigenden Aeste des oberen Brustganglions unterbunden wurden, gelangte er zu der Schlussfolgerung, dass eine derartige Operation ungefähr nach $^1/_2$ Stunde einen scharf ausgeprägten Diabetes hervorruft.

Die Durchtrennung des aufsteigenden Astes nur auf einer Seite des Halses hatte nach $^1/_2$ Stunde nur das Auftreten von Zuckerspuren zur Folge. Die sodann auch auf der anderen Seite in gleicher Weise vorgenommene Operation ruft bereits nach $^1/_2$ Stunde eine reichliche Zuckerausscheidung hervor. Die weitere Verfolgung des Einflusses von an den Nn. sympathici vorgenommenen Operationen auf die Zuckerausscheidung im Harn gab ihm Gelegenheit festzustellen, dass beim Hunde der stärkste Diabetes in kürzester Frist durch die Entfernung des oberen Halsganglions erzielt wird. Nach der Entfernung des einen Ganglions wurde der Urin intensiv zuckerhaltig befunden und bewahrte diesen Charakter im Laufe des nächsten Tages. Die darauffolgende Entfernung des anderen Ganglions hatte nach einigen Tagen einen stark ausgeprägten zeitweiligen Diabetes zur Folge. Die Durchschneidung des Brustabschnitts, des N. sympathicus, rief mitunter Zuckerharn hervor, während in anderen Fällen ein kaum merklicher oder überhaupt gar kein Effekt erzielt wurde. Bei Landois und Ploch finden wir Hinweise auf die Versuche von Gräffe, der behauptet, dass er eine kurzdauernde Glykosurie nach Durchschneidung des N. splanchnicus beobachtet habe. Diese Beobachtung wird von Hensen, der allerdings keine präcisen Daten angibt, bestätigt; ebenso sagt Ludwig in seinem Handbuch der Physiologie, dass nach der Durchschneidung des N. splanchnicus Zucker im Harn auftritt.

Zu bis zu einem gewissen Grade gleichen Schlussfolgerungen gelangte auch Ploch, und zwar sagt er auf Grund von vorzugsweise an Kaninchen angestellten Versuchen, dass bei der Durchschneidung des N. splanchnicus in einigen Fällen deutliche Glykosurie eintritt, während in einigen anderen hierbei die Veränderungen des Harns im angegebenen Sinne undeutlich und unbestimmt, oder aber gar nicht vorhanden sind. Ueber ähnliche Resultate, und zwar, dass die Durchschneidung des N. splanchnicus nicht immer eine Glykosurie ergibt, berichtet auch Brücke in seiner Physiologie. Eckhard, der die Durchschneidung dieses Nerven an vielen Stellen — von der Durchbruchsstelle desselben durch das Diaphragma bis zum ersten Intercostalraum, vorgenommen hat, erhielt stets ein positives Resultat.



Er war der der Meinung, dass die Bedeutung des N. splanchnicus für die Entstehung des Diabetes sich auf den Zusammenhang dieses Nerven mit den sympathischen und Spinalganglien gründet und folglich bei mechanischer Reizung dieser Ganglien, z. B. bei ihrer Durchschneidung Diabetes auftreten müsse.

Ferner fand Eckhard, dass die Durchschneidung des oberen Halsganglions beim Kaninchen und die Exstirpation desselben beim Hunde keinen Diabetes hervorruft, während die Durchschneidung des unteren einen stark ausgeprägten Diabetes nach sich zieht, der nach dem gleichen Zeitraum auftritt, wie nach dem Cl. Bernardschen Stich. Während der ersten 2 Stunden nach der Operation wird er in am stärksten ausgeprägter Form beobachtet; nach 5 Stunden verringert er sich merklich, doch Spuren desselben sind mitunter noch 24 Stunden nach der Operation vorhanden. Nach der Durchschneidung des I. und II. Brustganglions erweist sich der Diabetes als schwächer als nach der des unteren Halsganglions, wobei er nach der Durchschneidung des II. Brustganglions schwächer ausgeprägt zu sein pflegt als nach der des I. Durch die aufeinanderfolgende Durchschneidung zuerst des unteren Hals- und sodann des I. und III. Brustganglions bei einem und demselben Kaninchen gelang es dem Autor, nacheinander diabetische Erscheinungen hervorzurufen, wobei dieselben nach fast völligem Verschwinden von neuem annäherd die gleiche Höhe erreichten. Diese Versuche gelangen nicht immer, da die Tiere mitunter eingingen. Die niedriger gelegenen Ganglien hat Eckhardt nicht durchschnitten.

Sehr interessant in dieser Hinsicht sind die Untersuchungen von Cyon und Aladoff, die die letzten Hals- und verschiedene Brustganglien des Sympathicusgeflechts durchschnitten und nach 1—1½ Stunden seit dieser Operation Glykosurie beobachteten. In der Absicht klarzustellen, welche Nerven denn eigentlich diese Wirkung ausüben, durchschnitten sie der Reihe nach die einzelnen mit dem I. Brust- und letzten Halsganglion in Verbindung stehenden Fasern und fanden, dass Diabetes nach der Durchschneidung der vertebralen Aeste und der Ansa Vieussenii erhalten wird. Ferner gelangen sie nach der Durchschneidung des N. sympathicus zwischen der X. und XI. und der XI. und XII. Rippe zu der Ueberzeugung, dass die Durchschneidung des Nervenstranges auf diesem Niveau fast niemals Diabetes erzeugt.

Nach der Ansicht dieser Forscher spielen bei der Entstehung des Diabetes die mit der Ansa Vieussenii in Verbindung stehenden vasomotorischen Lebernerven eine Rolle. Die Paralyse der gefässverengernden Lebernerven bedingt dadurch, dass sie einen verstärkten Blutzufluss zur Leber hervorruft, eben die Entstehung des Diabetes.

Im Jahre 1879 erschien eine Arbeit von Suchanow, in der die Eckhardschen Versuche einer Nachprüfung unterworfen wurden. Suchanow beobachtete Diabetes bei der Durchschneidung des unteren Halsganglions (in allen 6 Versuchen), und mit etwas geringerer Beständigkeit nach der Durchschneidung des ersten Brustganglions (unter 9 Fällen 6 mal). Die durch diese Operationen hervorgerufene Veränderung der Zusammensetzung des Harns erfolgt ungefähr 50 Minuten, eine oder zwei



Stunden nach der Operation und verschwindet nach 2, 3 oder 4 Stunden. Gleichzeitig hat er die Cyonschen Versuche über die Einwirkung der Durchschneidung der Ansa Vieussenii — und zwar der ganzen und ihrer einzelnen Fasern — auf die Entstehung des Diabetes nachgeprüft, ohne jedoch die Beobachtungen dieses Autors bestätigen zu können, ebensowenig wie auch Pavy die Beobachtungen desselben Forschers bezüglich der Durchschneidung der Spinalnerven zu bestätigen vermochte.

Schliesslich sind noch die Untersuchungen von Külz zu erwähnen, der den Ausspruch tut: „Nach Durchschneidung des Halssympathicus scheint kein Autor Diabetes beobachtet zu haben", und gleichzeitig die folgenden Resultate seiner Versuche aufführt. Er durchschnitt bei zehn Kaninchen den Halssympathicus bei sorgfältiger Harnuntersuchung vor und während des Versuches. Nach der Vernähung der Wunde wurde das Ende des Nerven mit dem Induktionsstrom gereizt. Man erhielt folgendes Resultat: Nach der Durchschneidung beobachtete man in 2 Fällen eine leichte Reduktion und in 2 Fällen eine deutliche Reaktion auf Zucker. In 6 Fällen wurde nach der Reizung Glykosurie constatiert.

Schon früher hatten Klebs und Munk gefunden, dass bei Hunden die Durchschneidung der die Leberarterie begleitenden Nervenstränge oder aber die partielle Exstirpation des Plexus coeliacus Glykosurie hervorruft; sie haben sogar die Voraussetzung ausgesprochen, dass der Diabetes als das Resultat von in diesem Geflecht erfolgten Veränderungen erscheinen kann.

Lustig, der sich mit der Frage vom Einfluss des Plexus coeliacus auf die Entstehung der Glykosurie beschäftigte, hat zu diesem Zwecke Versuche an Hunden und Kaninchen angestellt. Er operierte 7 Hunde, von denen nur 2 am Leben blieben; bei einem derselben bestand 2 Tage lang Glykosurie, während im Harn des anderen nur am ersten Tage Spuren von Zucker nachgewiesen wurden. An Kaninchen führte er 11 mal die Operation aus und hatte nur in 2 Fällen keine Glykosurie zu verzeichnen. Auf Grund dieser Ergebnisse gelangt er zu dem Schlusse, dass eine zeitweilige Glykosurie, die bekanntlich bei der Beschädigung der sympathischen Halsganglien beobachtet wird, auch nach der Entfernung des Plexus coeliacus beobachtet wird. Die hierbei im Harn auftretende Zuckermenge war in den verschiedenen Fällen eine verschiedene: bald wurden nur Spuren, bald beträchtliche Quantitäten nachgewiesen. Das Auftreten der Glykosurie lässt sich nach der Meinung des Autors einer Gleichgewichtsstörung der Vasomotoren in der Leber zuschreiben und erscheint als „der Ausdruck einer tiefgreifenden Veränderung des Stoffwechsels". In demselben Jahre hat derselbe Autor zur weiteren Klarstellung der Rolle, die diesem Geflecht zukommt, dasselbe exstirpiert und hierauf den Cl. Bernardschen Stich ausgeführt. Im Gegensatz zu Schiff, der unter den gegebenen Umständen keine Glykosurie hervorrufen konnte, hatte Lustig ein positives Resultat in dieser Hinsicht zu verzeichnen und folgerte hieraus, dass sich der künstliche Diabetes auch bei Tieren entwickeln kann, deren Plexus coeliacus exstirpiert worden. Weitere Beobachtungen auf diesem Gebiet hat Peiper ausgeführt. Von den 15 operierten Versuchstieren, denen er den

Plexus coeliacus entfernte, blieben 11 am Leben. Alle operierten Kaninchen „zeigten am Operationstage die Anzeichen einer scharf ausgeprägten Depression“ und nahmen kein Futter zu sich. Unter den Ueberlebenden wurde nur bei 3 (Nr. 6, 14, 15) überhaupt kein Zucker beobachtet. Bei 2 (Nr. 10, 12) stellte sich die Glykosurie am 1. Tage nach der Operation ein; am 2. Tage wurde der Zucker in 3 Fällen (Nr. 2, 4, 13) festgestellt, doch muss hier bemerkt werden, dass in diesen Fällen am ersten Tage nach der Operation überhaupt kein Harn abgesondert wurde, so dass die Glykosurie im Grunde auch hier schon am 1. Tage des Auftretens von Harn nach der Operation vorhanden war. Dagegen wurde in 2 Versuchen (Nr. 9 und 11) der Zucker am 3. Tage nach der Operation nachgewiesen, doch auch in diesen Fällen handelte es sich um eine Harnverhaltung bei den Tieren, und zwar wurde im Fall Nr. 9 am 2., und im Fall Nr. 11 am 1. Tage nach der Operation kein Harn ausgeschieden. Endlich wurde in Versuch Nr. 1 Glykosurie am 16. Tage beobachtet, so dass dieselbe hier doch wohl nicht auf die Operation, sondern auf zufällige Umstände zurückzuführen ist. Die Zuckermenge war nicht in allen Fällen die gleiche, ebenso wie auch die Frist, während welcher der Zucker nachgewiesen werden konnte, verschieden war. Nur in einem einzigen Fall (Nr. 4), wo, ausser der Entfernung der Ganglien auch die Resektion eines $2^1/_2$ cm langen Stückes des N. splanchnicus erfolgt war, trat eine lange währende, anfänglich einen intermittierenden Charakter aufweisende Glykosurie ein. Dieselbe währte bis zum Tode des Tieres, der nach 4 Wochen erfolgte. Die Zuckermenge erreichte in diesem Falle mitunter 4 pCt. Ich habe die Peiperschen Versuche aus dem Grunde mit solcher Ausführlichkeit besprochen, weil einige Autoren darauf hinweisen, dass die Ergebnisse dieser Versuche die Tatsache der Entstehung der Glykosurie nach der Entfernung des Plexus coeliacus widerlegen. Lustig hat im Jahre 1891 wieder eine Arbeit über den Einfluss der Entfernung des Plexus coeliacus auf die Entstehung der Glykosurie veröffentlicht; er bestätigt in derselben, gestützt auf 10 an Hunden und 6 an Kaninchen angestellte Versuche, seine früheren Schlussfolgerungen. Gleichzeitig fand er (auf Grund von 20 Versuchen), dass die Durchschneidung des N. splanchnicus mitunter eine leichte Glykosurie ergibt, — ein Effekt, der ebenso auch durch die Entfernung des Plexus aorticus erzielt wird. Gleichzeitig mit Lustig hat Oddi seine die Beobachtungen des ersteren bestätigenden Ergebnisse veröffentlicht. Bei 4 Hunden, denen der Plexus coeliacus entfernt worden war, beobachtete er Glykosurie verschiedenen Grades. Oddi operierte, im Gegensatz zu Lustig, ohne Anwendung von antiseptischen Mitteln, um den Verdacht auszuschliessen, dass gerade die Reizung des Peritoneums durch diese Mittel eine zeitweilige Glykosurie ergibt. Oddi gelangt schliesslich zu dem Resultat, dass die Entfernung des Plexus coeliacus eine zeitweilige Glykosurie von verschiedener Stärke und von nicht mehr als 2tägiger Dauer hervorruft. Fast gleichzeitig mit den Arbeiten von Lustig und Oddi erschien eine Arbeit von Viola, der fand, dass bei der Entfernung des Plexus coeliacus die zeitweilige Glykosurie keine beständige Erscheinung ist und vielleicht von durchaus



zufälligen, im Moment der Operation gerade bestehenden Bedingungen abhängt. Er hat deshalb in seinen Versuchen auch nicht immer eine Untersuchung in dieser Richtung angestellt; trotzdem stellt er aber die Entstehung der Glykosurie nach der Entfernung des Plexus coeliacus in Abrede.

Oddi setzen die von Viola erhaltenen, den Beobachtungen von Lustig, ihm selbst, Munk und Klebs widersprechenden Ergebnisse in Erstaunen. Doch auch Lewin und Boer, die den Plexus coeliacus bei 4 Kaninchen und Klecki, der denselben bei 4 Katzen entfernte, vermochten keine Glykosurie bei ihren Versuchen nachzuweisen. Die Versuchsergebnisse von Klecki erscheinen uns unerklärlich, wenn man die Beobachtungen von Böhm und Hoffmann (Fesselungsdiabetes) in Betracht zieht.

Die Frage von der Veränderung der Zusammensetzung des Harns bei der Entfernung des Plexus coeliacus berührt übrigens auch Popelsky (1903) in seiner Untersuchung über die Physiologie dieses Geflechts. Nach seiner Exstirpation hat dieser Forscher keine Glykosurie auftreten sehen. Im folgenden Jahre erschien eine Arbeit von Strehl, die der Untersuchung des Einflusses von Seiten der Nerven der Bauchhöhle im allgemeinen und des Plexus coeliacus im besonderen auf den Puls bei Peritonitis gewidmet war. Bei der Besprechung der Physiologie des Plexus coeliacus führt Strehl die diesbezügliche Literatur an, in der, worauf wir auch schon selbst hingewiesen, einander widersprechende Daten anzutreffen sind. So z. B. erwähnt er die Arbeiten von Aldehoff und Mering, die in einigen Fällen nach der Entfernung des Plexus coeliacus eine vorübergehende Glykosurie fanden. Nach sorgfältiger Prüfung der Schlussfolgerungen aller Autoren gelangt Strehl zur Meinung, dass man nach der Entfernung des Plexus coeliacus neben anderen Störungen der physiologischen Funktionen auch eine zeitweilige Glykosurie und sogar Diabetes mellitus beobachten kann. Schliesslich finden wir im Jahre 1906 eine Arbeit von Bürger und Churchmann, in der die Rolle des Plexus coeliacus und mesentericus beim Abdominalshock untersucht wird. Die genannten Autoren nahmen bei 9 Hunden eine Exstirpation vor und untersuchten bei 2 von ihnen den Harn während einer Woche, ohne Zucker in demselben nachweisen zu können. Doch haben diese Autoren, wie sie selbst äussern, es angesichts der einander widersprechenden Angaben der verschiedenen Forscher in der Frage vom Einfluss des Plexus coeliacus auf die Entstehung der Glykosurie nicht für nötig gehalten, diese Seite der Frage genauer zu untersuchen. Ausser den obenerwähnten Versuchen, in denen eine unmittelbare Verletzung des sympathischen Nervensystems und insbesondere des Plexus coeliacus, vorgenommen wurde, haben einige Autoren, wie z. B. Lustig und die Gebrüder Cavazzani Versuche mit der Reizung des Plexus coeliacus durch den elektrischen Strom angestellt. Lustig hat hierbei mitunter Glykosurie erhalten; diese Erscheinung war aber unbeständig und schnell vorübergehend. Die Gebrüder Cavazzani haben bei der Reizung desselben Plexus durch den elektrischen Strom eine Hyperglykämie beob-

achtet, wobei sie annehmen, dass dieselbe ihre Entstehung einer Ueberproduktion von Glukose seitens der Leber verdankt, da infolge der Reizung eine Zunahme des Zuckers im Leberblut und eine Abnahme des Glykogens in den Leberzellen beobachtet wird. Dieselben Autoren weisen darauf hin, dass beim Diabetes nach Exstirpation des Pankreas ausser den in der Leber erfolgenden Veränderungen auch noch solche im Plexus coeliacus zu verzeichnen sind. Endlich ist noch eine Arbeit von Mac-Leod (1908) zu nennen, der fand, „dass eine 30 Minuten währende Reizung des N. splanchnicus eine Hyperglykämie hervorruft, die bei viele Stunden lang fortgesetzter Reizung ihr Maximum nach etwa 2 Stunden erreicht. Dasselbe hat auch für die als Begleiterscheinungen auftretende Diurese und Glykosurie Geltung. Als Resultat der Reizung sind zu verzeichnen: 1. eine sensorische Reizung des Centrums in der Medulla, 2. eine vasomotorische Veränderung in der Leber, 3. eine Reizung der sekretorischen Fasern, denen die Kontrolle der Glykogenese zusteht". Leider stand mir die Originalarbeit nicht zur Verfügung, so dass ich dieselbe nach einem Referat citiere.

Im Jahre 1909 erschien eine Mitteilung von Gaurelet und Thomas, die fanden, dass in der Tat bei Hunden eine ½ stündige Reizung des N. splanchnicus durch einen Induktionsstrom von mittlerer Stärke Hyperglykämie und Glykosurie ergibt, während bei entkapselten Tieren nach der gleichen Reizung keine Glykosurie auftritt.

Das ist alles, was ich in der mir zugänglichen Literatur über diese Frage habe finden können. Wie ersichtlich, gelangt die Mehrzahl der Autoren zu der Schlussfolgerung, dass Verletzungen oder Reizungen der verschiedenen Abschnitte des sympathischen Nervensystems Glykosurie hervorrufen.

Zur Nachprüfung dieser Ergebnisse und zur präzisen Klarstellung des Charakters der Glykosurie bei Entfernung des Plexus coeliacus habe ich bei 3 Hunden die Entfernung dieses Ganglions vorgenommen, wobei ich folgende Resultate zu verzeichnen hatte:

Versuche mit der Entfernung des Plexus coeliacus.

Versuch I. Schwarzer Hund von 10 kg Körpergewicht.

18. 6. 1912. 100 ccm Harn aufgefangen. Spec. Gew. 1006; der Harn ist fast farblos. Kein Zucker.

19. 6. Unter Morphium- und leichter Chloroformnarkose wurde die Laparotomie ausgeführt. Der bequemeren Weiterführung der Operation halber wurde der Längsschnitt längs dem Rande des linken M. rectus abdom. geführt; die Gedärme wurden aus der Bauchhöhle herausgenommen, der Magen nach oben zurückgezogen. Sodann wurde die linke Niere aufgefunden, die als Orientierungspunkt diente, wonach man mit Leichtigkeit die Art. coeliaca und Art. mesenterica superior finden und über ihnen durch das Peritoneum hindurch die Geflechte des sympathischen Systems erblicken konnte. Das über der Art. mesenterica superior gelegene Ganglion (Plexus coeliacus) wurde exstirpiert. Die Operation währte 20 Minuten.

Gleich nach der Operation wurden 40 ccm Harn erhalten. Spec. Gew. 1005.

Weder am Tage der Operation, noch am folgenden wurden irgend welche Spuren von Zucker nachgewiesen.

Nach einer Stunde wurden 15 ccm Harn aufgefangen. Spec. Gew. 1017. Deutliche Reduktion. Beim Verdünnen von 10 ccm Harn mit 2 ccm essigsaurem Blei zeigte der Saccharimeter 0,4 pCt. Zucker. Am folgenden Tage wurden in der Hainesschen und Nylanderschen Probe eine deutliche Reduktion festgestellt.

Nach 2 Stunden wurden 8 ccm Harn erhalten. Spec. Gew. 1020. Sehr scharf ausgeprägte Reduktion. Bei Verdünnung von 5 ccm Harn in 5 ccm Wasser zeigte der Saccharimeter 1 pCt. Zucker.

Nach 4 Stunden 18 ccm trüben Harn erhalten. Spec. Gew. 1022. An diesem Tage ergaben die Hainessche, Nylandersche und die Worm-Müllersche Probe nur Spuren einer Reduktion, während am folgenden Tage eine deutliche Reduktion zu verzeichnen war, wobei dieselbe in der Worm-Müllerschen Probe weniger bemerkbar war als bei den beiden anderen: die Hainessche Probe färbte die obere Schicht blau und die untere blassgrün; die Nylandersche Probe gab eine deutliche schwarze Färbung der unteren Schicht, während die Worm-Müllersche den Harn entfärbte und ihm einen gelblichen Farbenton verlieh.

Nach 6 Stunden 14 ccm trüben Harn aufgefangen. Spec. Gew. 1017. An diesem Tage kaum merkliche und am nächsten Tage deutliche Spuren von Zucker im Harn. Auch in diesem Falle wiesen die Hainessche und Nylandersche Probe den Zucker deutlicher nach als die Worm-Müllersche.

20. 6. Um 8 Uhr morgens 170 ccm klaren, strohgelben Harn erhalten. Spec. Gew. 1012. An diesem Tage gaben alle 3 Proben auf Zucker ein negatives Resultat, am nächsten Tage Spuren einer Reduktion. Um 12 Uhr 165 ccm Harn von fast olivgrünem Farbenton gesammelt. Spec. Gew. 1014. Die Hainessche Probe ergab eine leichte Veränderung in der Farbe; die Nylandersche und Worm-Müllersche bewirkten keinerlei Veränderung; am nächsten Tage färbte die Worm-Müllersche Probe die untere Schicht gelblich. Befinden des Hundes zufriedenstellend.

21. 6. In 24 Stunden 1000 ccm Harn erhalten. Spec. Gew. 1007. An diesem Tage kein Zucker; am nächsten Tage gab die Worm-Müllersche Probe eine Veränderung in der Färbung der unteren Schicht. Befinden des Hundes zufriedenstellend. Er erhält nur flüssige Nahrung und frisst viel.

22. 6. Harnmenge in 24 Stunden 900 ccm. Spec. Gew. 1009. Kein Zucker.

23. 6. Harnmenge in 24 Stunden 1100 ccm. Spec. Gew. 1012. Die Worm-Müllersche Probe ergab eine leichte Färbung der unteren Schicht, die übrigen Proben ein negatives Resultat. Der Hund erhält sein gewöhnliches Futter.

24. 6. Harnmenge in 24 Stunden 950 ccm. Spec. Gew. 1007. Kein Zucker.

25. 6. Harnmenge in 24 Stunden 450 ccm. Spec. Gew. 1014. Kein Zucker.

26. 6. Harnmenge in 24 Stunden 790 ccm. Der Harn ist hell, sein spec. Gew. 1016; er enthält keinen Zucker.

27. 6. Harnmenge in 24 Stunden 950 ccm. Färbung hellgelb. Spec. Gew. 1012. Kein Zucker.

28. 6. Harnmenge in 24 Stunden 500 ccm. Spec. Gew. 1017. Die Worm-Müllersche Probe gab eine leiche Färbung der unteren Schicht; die anderen Proben negativ.

29. 6. Harnmenge in 24 Stunden 650 ccm. Spec. Gew. 1020. Die Worm-Müllersche Probe gibt eine leichte Färbung der unteren Schicht; die übrigen Proben negativ.

30. 6. Harnmenge in 24 Stunden 800 ccm. Harn gesättigt. Spec. Gew. 1018. Die Worm-Müllersche Probe zeigt scheinbar Spuren von Zucker an. Die übrigen Proben, wie auch die Gährungsversuche, ergeben ein negatives Resultat.

1. 7. Harnmenge in 24 Stunden 700 ccm. Spec. Gew. 1016. Reaktion auf Zucker wie am Tage vorher. Die Gärungsprobe gab ein negatives Resultat.

2. 7. Harnmenge in 24 Stunden 850 ccm. Spec. Gew. 1013. Kein Zucker.

3. 7. Harnmenge in 24 Stunden 450 ccm. Spec. Gew. 1020. Kein Zucker.



4. 7. Harnmenge in 24 Stunden 900 ccm. Spec. Gew. 1017. Die Worm-Müllersche Probe gab am folgenden Tage eine leichte Gelbfärbung der unteren Schicht.

5. 7. Der Hund wurde getötet. Sektionsbefund: Bauchhöhle frei; entzündliche Erscheinungen und Verlötungen nicht vorhanden.

Versuch II. Schwarzer, rötlich gesprenkelter junger Hund von 6 kg Körpergewicht.

9. 7. 1912. 60 ccm Harn aufgefangen. Spec. Gew. 1008. Kein Zucker. Nach $^1/_2$ Stunde Laparotomie. Seitlicher Schnitt längs dem Rande des M. rectus abdom. Der Plexus coeliacus wurde leicht gefunden und exstirpiert. Irgendwelche Störungen wurden hierbei nicht hervorgerufen. Die glatt verlaufende Operation währte 15 Minuten.

Gleich nach der Operation kein Harn erhalten. 1 Stunde nach derselben 30 ccm trüben Harns erhalten. Spec. Gew. 1042. Deutliche Reduktion. Bei Verdünnung von 25 ccm Harns mit $2^1/_2$ ccm essigsauren Bleis wies der Saccharimeter 0,3 pCt. Zucker nach; Gärungsprobe $^1/_4$ pCt.

Nach 2 Stunden 16 ccm Harn erhalten. Spec. Gew. 1038. Deutliche Reduktion. Saccharimeter zeigt 0,4 pCt. Zucker. Gärungsprobe nach 24 Stunden ca. $^1/_2$ pCt.

Nach 4 Stunden 28 ccm trüben Harns erhalten. Spec. Gew. 1037. Deutliche Reduktion. Saccharimeter zeigt 0,2 pCt. Zucker; Gärungsprobe ca. $^1/_4$ pCt. Nach 7 Stunden 17 ccm trüben Harns. Spec. Gew. 1032. Die Hainessche und Worm-Müllersche Probe ergaben ein negatives Resultat; am Tage darauf ergab die Hainessche Probe eine Veränderung der Färbung und ein gelbrotes Sediment, die Worm-Müllersche Probe ein Gelbwerden der Flüssigkeit.

10. 7. Am Morgen 29 ccm trüben Harns erhalten. Spec. Gew. 1031. An diesem Tage ergaben die Hainessche und die Worm-Müllersche Probe eine unbedeutende, am folgenden Tage aber eine deutliche Veränderung der Farbe. Tagsüber 45 ccm trüben Harns aufgefangen. Spec. Gew. 1028. Kein Zucker. Befinden des Hundes schlecht.

11. 7. 95 ccm Harn erhalten. Spec. Gew. 1011. Kein Zucker. Der Hund erhält flüssige Nahrung; Befinden schlecht.

12. 7. 40 ccm etwas trüben Harns erhalten. Spec. Gew. 1014. Die Hainessche und Worm-Müllersche Probe ergaben eine leichte Veränderung in der Farbe. Der Hund scheint sich besser zu fühlen.

13. 7. 30 ccm Harn erhalten. Spec. Gew. 1016. Die Hainessche und Worm-Müllersche Probe ergaben eine leichte Färbung der unteren Schicht. Der Hund frisst nicht; er trinkt nur Wasser.

14. 7. Tags ging der Hund ein. Sektionsbefund: eiterige Peritonitis.

Versuch III. Grauer Hund von 8,35 kg Körpergewicht.

17. 7. 1912. 50 ccm gesättigten Harn herausgelassen. Spec. Gew. 1040. Kein Zucker. Laparotomie. Plexus coeliacus leicht gefunden und entfernt, wobei eine Blutung erhalten wurde, die wir zuerst vermittelst der Torsionspinzette und sodann durch Anlegen einer ausser dem blutenden Gefässe wahrscheinlich zugleich auch Aeste des Sympathicusgeflechts erfassenden Ligatur stillten. Die Operation dauerte 15 Minuten.

Mit etwas Verspätung erhielten wir 10—15 Minuten nach der Operation 15 ccm Harn. Spec. Gew. 1032. Sehr scharf ausgeprägte Reduktion. Bei Verdünnung von einem Teil Harn mit einem Teil Wasser zeigte der Saccharimeter 1,5 pCt. Zucker; Gärungsprobe nach 6 Stunden ergab mehr als 1 pCt. Nach 1 Stunde 30 ccm Harn erhalten. Spec. Gew. 1038. Eine sehr grosse Zuckermenge nachgewiesen: der Saccharimeter zeigte 6 pCt: Gärungsprobe bei Verdünnung 1 Teiles Harns mit 6 Teilen Wasser nach 6 Stunden 1 pCt. Nach 2 Stunden 20 ccm hellen klaren Harns erhalten. Spec. Gew. 1040. Derselbe enthält eine sehr grosse Zuckermenge. Der Saccharimeter



zeigte 9,5 pCt.; Gärungsprobe bei Verdünnung 1 Teiles Harn mit 8 Teilen Wasser mehr als 1 pCt. Nach 4 Stunden 30 ccm Harn. Spec. Gew. 1052. Sehr viel Zucker. Mit dem Saccharimeter 7 pCt. nachgewiesen; Gärungsprobe bei Verdünnung von 1 Teil Harn mit 6 Teilen Wasser ca. 4 pCt. Nach 6 Stunden 19 ccm trüben Harns aufgefangen. Spec. Gew. 1050. Sehr viel Zucker. Der Saccharimeter zeigte 5,2 pCt. Zucker; Gärungsprobe bei Verdünnung von 1 Teil Harn mit 5 Teilen Wasser ca. $^3/_4$ pCt.

18. 7. Um 12 Uhr mittags 70 ccm gesättigten Harns erhalten. Spec. Gew. 1054. Nach dem Kochen desselben und seiner Fällung mit essigsaurem Blei ergab die Hainessche Probe eine geringfügige Veränderung der Farbe; die Worm-Müllersche Probe ergab Gelbfärbung. Die Hainessche Probe gab mit unverdünntem Harn eine deutliche Veränderung der Farbe. Gärungsprobe ca. $^1/_4$ pCt. Zucker.

19. 7. In 24 Stunden 100 ccm trüben gesättigten Harns aufgefangen. Spec. Gew. 1042. Deutliche Reduktion. Saccharimeter zeigt 0,2 pCt.; Gärungsprobe ergibt nach 24 Stunden ca. $^1/_4$ pCt. Zucker. Der Hund erhält flüssige Nahrung.

20. 7. In 24 Stunden 300 ccm trüben gesättigten Harns gesammelt. Spec. Gew. 1030. Deutliche Reduktion.

21. 7. In 24 Stunden 500 ccm Harn erhalten. Spec. Gew. 1018. Die Worm-Müllersche Probe ergab eine recht starke Färbung; die Hainessche und die Gärungsprobe ein negatives Resultat. Der Hund erhält das gewöhnliche Futter.

22. 7. In 24 Stunden 550 ccm hellgelben Harns erhalten. Spec. Gew. 1015. An diesem Tage kein Zucker in demselben enthalten; am folgenden Tage ergaben die Hainessche und die Worm-Müllersche Probe eine gelbe Färbung der unteren Schicht.

23. 7. In 24 Stunden 500 ccm hellgelben Harns gesammelt. Spec. Gew. 1016. An diesem Tage sind keine Spuren von Zucker nachweisbar; am folgenden Tage ergab die Hainessche Probe eine Gelbfärbung der unteren Schicht.

24. 7. In 24 Stunden 600 ccm Harn erhalten. Spec. Gew. 1020. Kein Zucker.

25. 7. In 24 Stunden 330 ccm Harn aufgefangen. Spec. Gew. 1015. Die Hainessche und Worm-Müllersche Probe ergaben eine gelbliche Färbung der unteren Schicht.

26. 7. In 24 Stunden 300 ccm Harn aufgefangen. Spec. Gew. 1030. Die gleiche Färbung.

27. 7. Harnmenge 450 ccm. Spec. Gew. 1028. Kein Zucker.

28. 7. 500 ccm Harn aufgefangen. Spec. Gew. 1025. Die Hainessche und Worm-Müllersche Probe ergaben am folgenden Tage eine Veränderung der Farbe der unteren Schicht.

29. 7. 400 ccm Harn gesammelt. Spec. Gew. 1022. Kein Zucker.

30. 7. 600 ccm Harn aufgefangen. Spec. Gew. 1030. Die Hainessche und Worm-Müllersche Probe ergaben eine Veränderung (Gelbwerden) in der Färbung der unteren Schicht, während die Gärungsprobe negativ ausfiel.

31. 7. Aufgefangene Harnmenge 450 ccm. Spec. Gew. 1028. Die Hainessche und Worm-Müllersche Probe ergaben eine Veränderung der unteren Schicht; Gärungsprobe negativ.

1. 8. Harnmenge 650 ccm. Spec. Gew. 1024. Kein Zucker.

2. 8. Der Hund wurde getötet. Sektionsbefund: Bauchhöhle frei; entzündliche Prozesse und Verlötungen nicht vorhanden. Es gelang nicht, die Stelle der Ligatur zu finden.

Somit haben wir 3 Versuche angestellt, in denen wir uns bemühten, den Plexus coeliacus zu exstirpieren. Die beiden ersten Versuche ergaben fast gleiche Resultate: Bald nach der Operation stellte sich



Glykosurie ein, deren Spuren auch noch am folgenden Tage vorhanden waren. Im ersten Versuche war gleich nach der Operation kein Zucker im Harn nachzuweisen; nach 1 Stunde waren ca. 0,4 pCt, nach 2 Stunden 1 pCt. und nach 4—6 Stunden und am folgenden Tage Spuren desselben vorhanden. Im zweiten Versuche wurde gleich nach der Operation kein Harn erhalten; nach 1 Stunde erwiesen sich fast 0,3 pCt. Zucker in ihm; nach 2 Stunden 0,4 pCt. nach 4 Stunden 0,2 pCt. und sodann nur Spuren von Zucker, die auch am folgenden Tage noch nachweisbar waren. Im dritten Versuche, wo wir ausser der Exstirpation des Plexus coeliacus auch noch die Ligatur eines blutenden Gefässes ausführen mussten, beobachteten wir eine sehr scharf ausgeprägte und viel länger andauernde Glykosurie, und zwar erhielten wir gleich nach der Operation 3 pCt. Zucker, nach 1 Stunde 7 pCt., nach 2 Stunden $9^1/_2$ pCt.; sodann sinkt die Zuckermenge ebenso wie in den beiden vorhergehenden Versuchen allmählich, und zwar beträgt sie nach 4 Stunden 7 pCt., nach 6 Stunden 5,2 pCt., am folgenden Tage $^1/_4$ pCt., am 3. Tage 0,2 pCt., und am 4. Tage sind noch deutliche Spuren von Zucker vorhanden. Ferner beobachteten wir in allen Versuchen eine zeitweilige Veränderung der Farbe des Harns bei der Hainesschen und Worm-Müllerschen Reaktion, die grösstenteils am folgenden Tage verzeichnet wurde; diese Veränderungen waren jedoch so geringfügig, dass wir uns nicht entschliessen können, dieselben als Anzeichen der Gegenwart von Zuckerspuren gelten zu lassen.

Durch die Ergebnisse dieser unserer Versuche werden die Beobachtungen derjenigen Autoren, die nach Verletzungen oder Reizung verschiedener Abschnitte des sympathischen Nervensystems Glykosurie auftreten sahen, bestätigt. Insbesondere vermerken wir das in die Augen springende Zusammenfallen der von uns erhaltenen Ergebnisse mit denen der Versuche von Eckhard, Suchanow, Oddi, Mac-Leod, sowohl im Sinne des zur Entwicklung des Maximums der Glykosurie erforderlichen Zeitraumes (gegen 2 Stunden seit dem Momente des Beginnens der Reizung), als auch was die Dauer ihres Verlaufes (gegen 2 Tage) anbelangt.

Ferner unternahmen wir es, zur Aufklärung der Frage, ob die Glykosurie vorzugsweise auf die Reizung der Aeste des sympathischen Nervensystems zurückzuführen ist, oder ob bei ihrer Entstehung auch dem N. vagus eine Rolle von Bedeutung zukommt — da er ja auch die Bauchorgane innerviert und Fasern von verschiedener Funktion aufweist —, einige untenstehend beschriebene Versuche anzustellen. Wir resezierten beide Vagusstämme oberhalb des Diaphragmas, doch unterhalb der Stelle, wo sich die zu den Lungen und dem Herzen gehenden Aeste abzweigen, damit die Tätigkeit dieser Organe ungestört bliebe und der Zustand des Tieres ein Fortführen des Versuches zuliesse. Wir exstirpierten nämlich nach Ablauf einer gewissen Zeit den Plexus coeliacus.

Versuch I. 9. 8. 1912. Scheckiger Hund von 21 kg Körpergewicht. Vor der Operation 50 ccm trüben gesättigten Harns aufgefangen. Specifisches Gewicht 1040. Nach dem Filtrieren wurde bei der Hainesschen Probe eine Farbenveränderung, und



zwar eine dunkelgrüne Färbung erhalten, während die Nylandersche Probe keine Veränderung ergab.

Die Operation währte 30 Minuten. Vor allem wurde die Tracheotomie ausgeführt und die Canüle mit dem Lindemannschen Apparat, durch den Luft unter einem gewissen Druck in die Lungen gepumpt wird, verbunden. Das Tier hat activ nur die eintretende Luft wieder auszuatmen. Mit Hilfe dieses Apparates wird das Zusammenfallen der Lungen nach der Eröffnung der Brusthöhle vermieden, wobei die während der Operation eingetretene Luft nach der Schliessung der Thoraxwunde schnell resorbiert wird. Sodann wurde ein viereckiger Hautmuskellappen, dessen Basis an der Wirbelsäule gelegen war, herausgeschnitten, die IX. und X. Rippe reseciert und die Pleurahöhle eröffnet. Die Speiseröhre wurde mit Hilfe eines Fingers in die Wunde hineingezogen und an ihr mit Leichtigkeit der linke und rechte Stamm des N. vagus gefunden und durchschnitten. Die Brusthöhle wurde durch Nähte völlig verschlossen. Nach der Operation sind in der Atmung des Tieres keinerlei Störungen zu bemerken, und das Allgemeinbefinden desselben ist gut. Sofort nach der Operation wurden 4 ccm trüben Harns aufgefangen. Reaction auf Zucker wie vor der Operation.

Nach 1 Stunde kein Harn erhalten. Nach 3 Stunden 5 ccm Harn gesammelt. Kein Zucker. Nach 6 Stunden kein Harn erhalten. Nach 8 Stunden kein Harn. Es traten Krämpfe in den Extremitäten auf.

In der Nacht auf den 10. August ging das Tier ein. Sectionsbefund: Bauch- und Brusthöhle frei. Beide Vagusstämme und die sie verbindende Anastomose sind durchschnitten.

Versuch II. 17. 9. 1912. Schwarzer Hund von 15 kg Körpergewicht. Vor der Operation 190 ccm etwas trüben Harns von strohgelber Farbe aufgefangen. Specifisches Gewicht 1042. Kein Zucker.

Die Operation dauerte 35 Minuten. Resection der X. und XI. Rippe. Durchschneidung beider Vagusstämme und der Anastomose. Während der Operation fiel die den Luft in die Lungen des Versuchstieres hineinpumpenden Apparat mit der Canüle verbindende Röhre heraus. Sofort traten die Anzeichen von Asphyxie und Krämpfe auf. Nach der Operation verstärkten sich die Krämpfe bis zum Opisthotonus. Man war gezwungen, die Canüle einzuführen und Luft in die Lungen hineinzupressen, wonach das Tier besser zu atmen begann und die Krämpfe abnahmen, obwohl sie immer noch stark waren.

Gleich nach der Operation 3 ccm Harn erhalten, der in der Hainesschen und Nylanderschen Reaction eine deutliche Reduction ergab.

Nach 1 Stunde 2 ccm Harn aufgefangen, der auch eine sehr scharf ausgeprägte Reduction ergab. Die Krämpfe dauern fort. Nach 3 Stunden 20 ccm trüben hellgelben Harns erhalten. Specifisches Gewicht 1052. Die Reactionen auf Zucker ergeben eine noch schärfer ausgeprägte Färbung als früher. Die Krämpfe dauern fort. Nach 5 Stunden 15 ccm trüben Harns aufgefangen. Specifisches Gewicht 1050. Die Harnuntersuchung ergab eine sehr starke Reduction. Die Krämpfe dauern fort.

18. 9. Harn weder morgens noch tagsüber erhalten. Der Käfig ist trocken. Keine Krämpfe. Allgemeinzustand des Tieres unbefriedigend.

In der Nacht auf den 19. 9. ging das Tier ein. Sectionsbefund: Blase leer. In der Brusthöhle an der Stelle der Operation blutige Flüssigkeit. Beide Vagusstämme und die Anastomose durchschnitten.

Versuch III. 22. 9. 1912, Weisser Hund von 14,2 kg Körpergewicht. Vor der Operation 200 ccm gesättigten etwas trüben Harns gesammelt. Specifisches Gewicht 1046. Kein Zucker.

Dauer der Operation 25 Minuten. Resection der X. und XI. Rippe. Durch-



schneidung der Stämme und der Anastomose der N. vagi. Gleich nach der Operation treten Asphyxieerscheinungen und Krämpfe auf.

Gleich nach der Operation 5 ccm strohgelben Harns erhalten. Specifisches Gewicht 1054. Die Hainessche und Nylandersche Reaction ergeben eine scharf ausgeprägte Reduction. Nach 1 Stunde 2 ccm Harn aufgefangen, dessen Untersuchung auf Zucker eine scharf ausgeprägte Reduction ergibt. Nach 2 Stunden kein Harn erhalten. Die Krämpfe dauern fort.

Nach 4 Stunden 15 ccm trüben Harns aufgefangen. Specifisches Gewicht 1050. Bei den Reactionen auf Zucker scharf ausgeprägte Reduction. Die Krämpfe dauern fort. Nach 6 Stunden 20 ccm Harn erhalten. Specifisches Gewicht 1048. Scharf ausgeprägte Reduction. Die Krämpfe dauern fort.

23. 9. 85 ccm hellgelben Harns aufgefangen. Specifisches Gewicht 1025. Die Hainessche, Nylandersche und Worm-Müllersche Reaction ergeben auch am folgenden Tage keine Veränderung der Färbung. Keine Krämpfe. Tagsüber noch 350 ccm keinen Zucker enthaltenden Harns erhalten. Abends ist das Allgemeinbefinden des Tieres schlecht.

In der Nacht auf den 24. 9. ging das Tier ein. Sectionsbefund: Bauch- und Brusthöhle frei. Beide Stämme und die Anastomose des N. vagus sind durchschnitten.

Versuch IV. 27. 9. 1912. Hellgelber Hund von 13 kg Körpergewicht. Vor der Operation 40 ccm gesättigten klaren Harns aufgefangen. Spec. Gew. 1050. Die Hainessche und Nylandersche Probe ergaben eine leichte Veränderung in der Färbung. Die Operation wurde nach dem oben klargelegten Plane ausgeführt. Bei der Operation war man gezwungen, den Magen sehr weit in die Bauchwunde hineinzuziehen, um die Speiseröhre gut unterbinden zu können. Nach der Unterbindung wurde die Speiseröhre zwischen 2 Ligaturen durchschnitten. Während aller dieser Manipulationen atmete der Hund schlecht.

Gleich nach der Operation wurde kein Harn erhalten.

Nach 1 Stunde 8 ccm trüben Harns aufgefangen. Spec. Gew. 1052. Hainessche und Nylandersche Reaktion ergaben die gleiche Veränderung in der Färbung, wie vor der Operation. Nach 2 Stunden 10 ccm trüben Harns erhalten. Spec. Gew. 1058. Hainessche und Nylandersche Reaktion ergaben keinerlei Hinweis auf die Gegenwart von Zucker. Nach 3 Stunden 5 ccm trüben Harns erhalten. Spec. Gew. 1050. Kein Zucker.

Hierauf beschlossen wir den Plexus coeliacus zu exstirpieren, wobei wir die A. mesenterica sup. verwundeten. Starke Blutung.

1 Stunde nach dieser zweiten Operation 8 ccm trüben Harns erhalten. Kein Zucker. Am nächsten Tage eine nur wenig bemerkbare Veränderung in der Farbe des Harns. Nach 2 Stunden 2 ccm Harn aufgefangen. Die Hainessche und Nylandersche Probe ergaben am folgenden Tage deutliche Spuren einer Reduktion. $2^1/_2$ Stunden nach der zweiten Operation ging der Hund ein. Sektionsbefund: Harnblase leer. Bluterguss in die Bauchhöhle.

Versuch V. 2. 10. 1912. Rotbrauner Hund von 13 kg Körpergewicht.

Vor der Operation 35 ccm klaren Harns von grünlicher Farbe erhalten. Spec. Gew. 1009. Kein Zucker. Die Hainessche Reaktion bewirkte eine leichte Entfärbung der Lösung.

Operation, wie im Versuch IV. Dauer derselben 9 Minuten.

Gleich nach der Operation kein Harn erhalten.

Nach 1 Stunde 7 ccm klaren gesättigten Harns aufgefangen. Spec. Gew. 1024. Kein Zucker. Nach 2 Stunden 10 ccm etwas trüben gesättigten Harns erhalten. Spec. Gew. 1022. Kein Zucker.

Hierauf wurde der Plexus coeliacus exstirpiert, wobei keinerlei Störungen verursacht wurden.



1 Stunde nach dieser zweiten Operation wurden 6 ccm trüben Harns erhalten. Die Hainessche Reaktion ergab eine sehr grell orange, die Nylandersche eine dunkle Färbung (deutliche Reduktion). Nach 3 Stunden 30 ccm trüben Harns aufgefangen. Spec. Gew. 1042. Deutliche Reduktion. Beim Verdünnen von 25 ccm Harn mit $2^1/_2$ ccm essigsauren Bleis zeigte der Saccharimeter 0,3 pCt. Zucker; die Gährungsprobe ergab $^1/_4$ pCt. Nach 4 Stunden ging der Hund ein. Sektionsbefund: Bluterguss in die Bauchhöhle. Die Ligatur von der Speiseröhre abgeglitten.

Auf Grund dieser Versuche kann gefolgert werden, dass die Durchtrennung der Vagusstämme keine stark ausgeprägte Glykosurie hervorruft, in den Versuchen I, IV und V gelangte keine Reduktion zur Beobachtung, während wir in den Versuchen II und III scheinbar entgegengesetzte Daten finden. Doch wenn wir unsere Aufmerksamkeit einerseits auf die in diesen beiden Versuchen erhaltenen Resultate des operativen Eingriffs, d. h auf die von Krämpfen begleiteten Asphyxieerscheinungen, wodurch bekanntlich stets Glykosurie hervorgerufen wird, richten, und anderseits die in den übrigen Versuchen erhaltenen Ergebnisse in Betracht ziehen, wo derartige Erscheinungen nicht vorhanden waren, so erweist es sich, dass man keinen hinreichenden Grund dazu hat, in diesen Fällen (II, III) die so beträchtliche Zuckerausscheidung in unmittelbare Abhängigkeit von der Durchschneidung der Vagusstämme zu bringen.

Ein hervorragendes Interesse beansprucht Versuch V, wo nach der Durchschneidung der Speiseröhre mit den Vagusstämmen während 2 Stunden nach der Operation keine Glykosurie vorhanden war, wo aber nach der Exstirpation des Plexus coeliacus Glykosurie eintrat, obschon von einer Einwirkung der Verletzung der Aeste des N. vagus doch keine Rede mehr sein konnte.

Schwächer ausgeprägt bestand dasselbe Bild auch in Versuch IV.

Wenn wir nun alle auf Grund unserer sämtlichen Versuche erhaltenen Ergebnisse zusammenfassen, so gelangen wir zu der Schlussfolgerung, dass die nach der Entfernung des Plexus coeliacus auftretende Glykosurie ausschliesslich auf die Wirkung der traumatischen Reizung des sympathischen Nervensystems zurückzuführen ist.

Schlussfolgerungen.

1. Eine Verletzung oder irgend eine Reizung des Plexus coeliacus ruft nicht nur eine schnell vorübergehende, sondern auch eine andauernde Glykosurie hervor.

2. Beim Diabetes erkrankt primär der Plexus coeliacus und erst secundär entwickeln sich Veränderungen in den Langerhansschen Inselchen des Pankreas.

3. Die beim Diabetes im Blut kreisenden unbekannten Agentien afficieren das Centralnervensystem ohne bestimmte Prädilektion des einen oder anderen funktionell, anatomisch und embryologisch unterschiedenen Abschnittes desselben.

4. Die Affektion des Centralnervensystems ist beim Diabetes auf die parenchymatösen Teile beschränkt.



Literatur.

1. Aldehoff, Tritt auch bei Kaltblütern nach Pankreasexstirpation Diabetes mellitus auf? Zeitschr. f. Biol. 1891. Bd. 28.
2. Althaus, Neuritis of the circumplex nervi in diabet. Lancet. 1890.
3. Ambrosiani, cit. nach Cl. Bernard.
4. Anfimow, Ueber Neuritiden. Arbeiten der Charkower med. Gesellsch. 1898. (Russisch.)
5. Auché, Des altérations des nerfs. Arch. de méd. expériment. 1890.
6. Auscher, cit. nach Thiroloix.
7. Babinski, Névrites. Traité de méd. Vol. V.
8. Barth, Union méd. 1883.
9. Baumel, Pancréas et diabète. Montpellier méd. 1881 et 1882.
10. Derselbe, Cas de diabète traité par la pancréatine et le régime azoté. Ibid. 1886. p. 213.
11. Derselbe, Nouvelle théorie pancréatique du diabète sucré. Ibid. 1889.
12. Derselbe, Un mot d'historique sur le diabète sucré. La théorie pancréatique. Gaz. hebdom. 1891. Nr. 29.
13. Berger, Breslauer ärztl. Zeitschr. 1882.
14. Bernard, Cl., Leçons de physiologie eypérimentale. Paris 1855. p. 418.
15. Derselbe, Vorlesungen über Physiologie und Pathologie des Nervensystems. Russische Uebersetzung. St. Petersburg 1866.
16. Derselbe, Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale. Paris 1877.
17. Bernard-Féré, Des troubles nerveux chez les diabétiques. Arch. de neurol. 1883. IV.
18. Bernhardt, Berl. klin. Wochenschr. 1892.
19. Besançon, cit. nach Thiroloix.
20. Binswanger, Arch. f. Psych. Bd. 29. S. 987.
21. Boedeker, Mendels Jahresbericht. 1897. S. 224.
22. Böhm und Hoffmann, Beiträge zur Kenntnis des Kohlenhydratstoffwechsels. — Fesselungsdiabetes der Katze. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1878. Bd. 8.
23. Bonardi, Sclérose diffuse de la moëlle dans un cas de diabète. Ref. in Revue neurol. 1897. p. 694.
24. Bond, Mendels Jahresbericht über Neurologie. 1898.
25. Bouchardat, Gaz. méd. de Paris. 1847.
26. Derselbe, cit. nach Lapierre, S. 9.
27. Bouisson, Diabète maigre et aiguë. Lithiase du pancréas. Oblitération du canal de Wirsung. Bull. de la Soc. anat. 1890. p. 1.
28. Buzzard, Brit. med. Journ. 1890.
29. Brauer, Der Einfluss des Quecksilbers auf das Nervensystem des Kaninchens. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 12.
30. Bright, cit. nach Lapierre.
31. Brücke, Lehrbuch der Physiologie. Russische Uebersetzung. St. Petersburg 1876.
32. Bruns, Ueber neuritische Lähmungen bei Diabetes. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 23.
33. Buch et Vanderlinden, Notes sur un cas du mal perforant. Belgique méd. 1897.
34. Bürger und Churchman, Der Plexus coeliacus und mesentericus und ihre Rolle bei Abdominalshock. Mitteil. aus d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1906. Bd. 16.
35. Cantani, Der Diabetes mellitus. Berlin 1877.
36. Caplick, Ueber Diabetes mellitus. Diss. Kiel.



37. Cavazzani frères, Sur les causes de l'hyperglycémie relativement à la pathologie du diabète. Arch. ital. de Biol. XIX. 2. p. 270.
38. Charcot, Sur un cas de paraplégie diabétique. Arch. de Neurol. 1890. Vol. 19. Nr. 57.
39. Charpantier, Annal. méd. psychol. 1888. Vol. VII. p. 436. 1890. Vol. XII. S. 230.
40. Chopart, cit. nach Orths.
41. Christi de Buoli, Notes sur quelques points de diabète. Thèse de Paris. 1873.
42. Corneille, L'aphasie dans le diabète. Gaz. hebdom. 1898.
43. Cornillon, Revue de méd. 1884.
44. Cowley, cit. nach Lapierre.
45. Cruppi, cit. nach Schmidts Jahrbüchern. 1880. S. 189.
46. Cyon und Aladoff, Die Rolle der Nerven bei Erzeugung von künstlichem Diabetes mellitus. Bullet. de l'Acad. des Sciences de St. Pétersbourg. 1871. T. XVI.
47. Déjérine, De l'atrophie musculaire des tabétiques. Soc. de Biol. 1888. II. 25.
48. Derselbe, Paralysie au cours de tabes. Méd. moderne. 1890. No. 13.
49. Derselbe, Mendels Jahresbericht über Psych. u. Neurol. 1897.
50. Dotlo, cit. nach Brauer.
51. Drouineau, Observation d'un cas d'hémiplégie diabétique. Gaz. des hôp. 1897.
52. Duffey and Abraham, On the connexion of acute diabetes with disease of the pancreas. Dublin Journ. 1884. May.
53. Eckhard, Beiträge zur Anatomie und Physiologie. Bd. III. S. 125. Bd. IV. S. 70. Bd. VII. S. 70.
54. Eichhorst, Bauchspeicheldrüse, in Eulenburgs Realencyklopädie. Bd. 2.
55. Derselbe, Neuritis diabetica. Virchows Archiv. 1892. Bd. 127. S. 1.
56. Eisenlohr, Ueber progressive atrophische Lähmung. Neurol. Centralbl. 1884.
57. Derselbe, Centralbl. f. Nervenheilk. 1879. Nr. 5.
58. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1884. S. 554.
59. Elliotson, cit. nach Orths, S. 12.
60. Erb, Neurol. Centralbl. 1888.
61. Derselbe, Bemerkungen über gewisse Formen der neuritischen Atrophie. Ebenda. 1883. Nr. 23.
62. Fassy, Thèse de Bordeaux. 1887.
63. Féré-Bernard, Arch. de Neurol. 1882. IV. p. 353.
64. Fischer, Ueber die Beziehungen zwischen Tabes und Diabetes mellitus. Centralbl. f. Nervenheilk. 1886.
65. Flatau, Fortschritte d. Med. 1897. No. 8.
66. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1897. Nr. 19.
67. Fleiner, Zur Pathologie der calculösen und arteriosklerotischen Pankreascirrhose und der entsprechenden Diabetesformen. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 1.
68. Fles, cit. nach Orths, S. 10.
69. Frank, cit. nach Reprew.
70. Fraser and Bruce, A case of multiple diabetic neuritis with pathological specimens. Brit. med. Journ. 1895.
71. Frerichs, Ueber den Diabetes. Berlin 1884. S. 212.
72. Derselbe, Traité pratique des maladies du foie et des voies biliaires. 3me éd. p. 147.
73. Derselbe, Verdauung, in Wagners Handwörterbuch der Physiologie. 1864. Bd. III. S. 741.
74. Freyhan, Diabetes infolge von Pankreasstein. Berl. klin. Wochenschr. 1893.
75. Friedreich, cit. nach Orths, S. 11.
76. Gaurelet et Thomas, Chez le chien décapsulé l'excitation du splanchnique ne produit pas de glycosurie. C. R. de la Soc. de Biol. 1909. T. 67. Nr. 26.



77. Gentes, Morphologie et structure des îlots de Langerhans chez quelques mammifères. Evolution et signification des îlots en général. Thèse. Bordeaux 1901.
78. Derselbe, Note sur les terminaisons nerveuses des îlots de Langerhans du pancréas. C. R. de la Soc. de Biol. 1902. p. 202.
79. Derselbe, Ilots de Langerhans du pancréas du lion. Ibid. 1902. p. 535.
80. Gille, cit. nach Lapierre, S. 11.
81. Guelliot, Glycosurie et inositurie; dégénérescence graisseuse du pancréas. Gaz. méd. de Paris. 1881.
82. Goldscheider, Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 19.
83. Derselbe, Zeitschr. f. klin. Med. 1891.
84. Goodmann, cit. nach Lapierre, S. 81.
85. Gregoire, De la paralysie faciale chez les diabétiques. Thèse de Paris. 1883.
86. Gregory, cit. nach Reprew.
87. Griesinger, Studien über Diabetes. Arch. f. physiol. Heilk. 1859. S. 44.
88. Grossmann, Doppelseitige Neuroretinitis descendens usw. Berl. klin. Wochenschrift. 1879.
89. Grube, Tabes dorsalis oder Diabetes mellitus. Neurol. Centralbl. 1895.
90. Derselbe, Ueber das Verhalten der Sehnenreflexe bei Diabetes mellitus. Ebenda. 1893.
91. Häusler, Zur Theorie der Zuckerharnruhr. Russki Wratsch. 1907. Nr. 33. (Russisch.)
92. Harley, cit. nach Lapierre.
93. Derselbe, Pathogen. of pancr. diabet. Brit. med. Journ. 1892. 27. 8.
94. Harnack, Zur Pathogenese des Diabetes mellitus. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 13. S. 593.
95. Hartsen, cit. nach Orths.
96. Hensay, Untersuchungen des Centralnervensystems bei Diabetes mellitus. Diss. Strassburg. 1897.
97. Hösslin, Ueber diabetische Neuralgien. Münch. med. Wochenschr. 1886. 14.
98. Holstein, La paralysie générale d'origine diabétique. Sem. méd. 1897.
99. Jaccoud, Sur le cancer du pancr. Journ. méd. et chir. prat. 1885. p. 394.
100. Jaksch, Ein Fall von Coma diabeticum. Prager med. Wochenschr. 1880.
101. Jacoby, Neurol. Centralbl. 1896. II. 15.
102. Jarussow, 4 Fälle von Zuckerharnruhr mit Veränderungen des Pankreas. Wratsch. 1894. S. 249. (Russisch.)
103. Joffroy, Arch. de physiol. 1879. p. 172.
104. Israel, 2 Fälle von Nekrose innerer Organe bei Diabetes mellitus. Virchows Arch. 1881. Bd. 83. S. 181.
105. Juliusburger, Arch. f. Psych. Bd. 32. S. 284.
106. Derselbe, Mendels Jahresbericht f. Psych. 1898.
107. Kalmus, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 30.
108. Klebs und Munk, cit. nach Schmidts Jahrbücher. 1880.
109. Klecki, Die Beziehung des Plexus coeliacus zur Acetonurie. Ref. in Centralbl. f. Physiol. 1896. Nr. 2.
110. Kühne, cit. nach Naunyn.
111. Derselbe, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Uebers. unter der Red. von Setschenow. Lief. 4. (Russisch.)
112. Külz, Beitrag zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Marburg 1874.
113. Derselbe, Ist der Traubenzucker ein normaler Harnbestandteil? Arch. f. d. ges. Physiol. 1876. Bd. 13.
114. Derselbe, Beiträge zur Lehre vom künstlichen Diabetes. Ebenda. 1881. Bd. 24. S. 107.



115. Lancereaux, Notes et réflexions à propos de deux cas de diabète sucré avec altération du pancréas. Bull. de l'Académie. 1877. 2. S. VI.
116. Derselbe, Nouveaux faits de diabète sucré avec altération du pancréas. Ibid. 1877. 3. S. XIX. p. 588.
117. Derselbe, Trois formes de diabète. Union méd. 1890.
118. Landenheimer, Paralytische Geistesstörung infolge von Zuckerkrankheit. Arch. f. Psych. Bd. 29.
119. Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Charkow. 1886. Russische Uebers.
120. Lapierre, Sur le diabète maigre dans ses rapports avec les altérations du pancréas. Paris. 1879.
121. Lecorché, De la cataracte diabétique. Arch. gén. de méd. 1861. T. 18. p. 70.
122. Derselbe, Troubles nerveux dans le diabète chez les femmes. Arch. de Neurol. 1883. IV.
123. Legrand du Saulle, Gaz. d. Hôp. 1884. Nr. 21.
124. Leichtentritt, Ein Beitrag zur Erkrankung peripherer Nerven bei Diabetes. Diss. Berlin. 1893.
125. Lemoine et Lannois, Contributions à l'étude des lésions du pancréas dans le diabète. Arch. de méd. exp. 1891.
126. Lépine, Lésions du pancréas dans le diabète. Lyon méd. 1890. T. 64. p. 546.
127. Derselbe, Sur la pathogénie du diabète consécutif à l'exstirpation du pancréas. Archives de méd. exp. 1891.
128. Derselbe, Diabète maigre avec intégrité du pancréas. Lyon méd. 1892. LXXI. p. 591.
129. Lépine et Blanc, Hémiplégie diabétique. Revue de méd. 1896.
130. Leva, Klinische Beiträge zur Lehre vom Diabetes mellitus. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1891. S. 151.
131. Leval-Piqucheff, Des pseudotabes. Thèse de Paris. 1885.
132. Lewin und Boer, Quetschung und Ausrottung des Ganglion coeliacum. Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 10.
133. Leyden, Klinik der Rückenmarkskrankheiten. II. Teil. S. 331.
134. Derselbe, Ueber die Beteiligung der Muskel-Nerven-Apparate bei Tabes. Deutsche Zeitschr. f. prakt. Med. 1877.
135. Derselbe, Wiener med. Wochenschr. 1893.
136. Derselbe, Entzündung der Nerven. Berlin 1881.
137. Lichtheim, Zur Diagnose der Pankreasatrophie durch Steinbildung. Berliner klin. Wochenschr. 1894. Nr. 8.
138. Loewy, Eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1908. Bd. 59.
139. Ludwig, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Bd. II. Leipzig.
140. Lusk, cit. nach Blau. Schmidt's Jahrbücher. 1870.
141. Lustig, Sur les effets de l'exstirpation du plexus coeliaque. Arch. ital. de biol. 1889. T. XII.
142. Derselbe, Recherches ultérieures sur les fonctions du plexus coeliaque. Ibidem.
143. Derselbe, Zur Kenntnis der Funktion des Plexus coeliacus. Centralbl. f. Physiol. 1889. Nr. 13.
144. Derselbe, Sull' acetonuria sperimentale. Ref. in Arch. ital. de biol. 1892. T. XVII. p. 122.
145. Mac-Leod, Studies in experimental glycosuria. Some experiments bearing on the nature of the glycogenolytic fibres in the great splanchnic nerve. Ref. in Biochem. Centralbl. 1908. Nr. 10.
146. Maréchal de Calvi, Recherches sur les accidents diabétiques. Paris 1864.



147. **Marie**, Considérations sur le diabète sucré. Thèse de Paris. 1881.
148. **Marie et Guignon**, Sur la perte du reflexe rotul. dans le diabète. Rev. de méd. 1886.
149. **Marinesco**, Société de biologie. 1896.
150. **Derselbe**, Revue neurologique. 1896. No. 5. p. 15.
151. **Derselbe**, Ibidem. 1896. p. 54.
152. **Derselbe**, Société de biol. 1895. Oct.
153. **Derselbe**, Presse méd. 1897. p. 41.
154. **Martson**, Americ. journ. of med. sciences. 1854.
155. **Meyer**, Glycolyse, Hyperglycémie, Glycosurie et Diabète. Annales de l'Institut Pasteur. 1908. No. 10.
156. **Mering und Minkowski**, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1889. Bd. 26.
157. **Minich**, Deutsche Klin. f. innere Med. 1892—93.
158. **Mollard**, Diabète maigre; absence de sclérose constatée par M. Rénaut. Soc. sc. méd. de Lyon. 1891. p. 238.
159. **Munk**, Atrophie bei Diabetes. Tagebl. d. 43. Naturforschervers. 1869. S. 112.
160. **Naunyn**, Diabetes mellitus. Spez. Path. u. Ther., her. v. Nothnagel. VII. 1.
161. **Nonne**, Einige Befunde bei Mangel der Patellarreflexe. Festschr. zur Eröffnung des neuen Krankenhauses in Hamburg. 1899.
162. **Derselbe**, Ueber Poliomyelitis anterior chronica. Berliner klin. Wochenschr. 1896.
163. **Derselbe**, Arch. f. Psychiatrie. 1888.
164. **Derselbe**, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1899.
165. **Notta**, Observation de diabète maigre; mort; altération du pancréas. L'Union méd. 1881. No. 25.
166. **Oddi**, Sur quelques récentes recherches touchant l'acétonurie et la glycosurie expérimentales. Ref. in Arch. ital. de biol. 1892. T. XVII.
167. **Oppenheim**, Archiv f. Psychiatrie. Bd. 19.
168. **Derselbe**, Beiträge zur Pathologie der multiplen Neuritis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 11.
169. **Orths**, Ueber Diabetes pancreaticus. Bonn 1883. Diss.
170. **Pavy**, Die Lehre von der Nahrung. Russ. Uebersetzung. St. Petersburg 1876.
171. **Derselbe**, On lesions of the nervous system producing diabetes. Proceed. of the Royal Soc. 1860. Vol. X.
172. **Peiper**, Experimentelle Studien über die Folgen der Ausrottung des Plexus coeliacus. Zeitschr. f. klin. Med. 1890. Bd. 17.
173. **Pensa**, Osservazioni sulla distribuzione dei vasi sanguigni dei nervi del pancreas. Bollett. della Soc. med.-chir. di Pavia. Seduta del 24. giugnio 1904.
174. **Pflüger**, Untersuchungen über den Pankreasdiabetes. Arch. f. d. ges. Physiol. 1907. Bd. 118.
175. **Derselbe**, Ueber die Zuverlässigkeit der Zuckerproben von Hammarsten-Nylander und Worm-Müller. Ebenda. 1907. Bd. 116.
176. **Derselbe**, Ueber den Duodenaldiabetes der Warmblüter. Ein vorläufiges Wort. Ebenda. 1908. Bd. 122.
177. **Derselbe**, Experimentelle Untersuchung über den Darmdiabetes. Ebenda. 1909. Bd. 128.
178. **Pierret et Vaillard**, Revue de méd. 1886.
179. **Poniclo**, Anatomische Veränderungen des Sympathicus bei Diabetes. Ref. in Berl. klin. Wochenschr. 1878. S. 182.
180. **Popoff**, Ueber Veränderungen im Rückenmark nach Vergiftung mit Arsen. Virchows Archiv. 1893. Bd. 93. S. 351.
181. **Pryce**, The Lancet. 1888. II. p. 59.



182. Pryce, Brit. med. Journ. 1888.
183. Derselbe, On diabetic neuritis with a clinical description. Brain. 1893.
184. Derselbe, Brit. med. Journ. 1889.
185. Rayer, cit. nach Jaccoud.
186. Raymond, Maladies du système nerveux. 1897. II P.
187. Raymond et Artaud, Arch. de Physiol. 1884.
188. Recklinghausen, Drei Fälle von Diabetes mellitus. Virchows Archiv. 1864. Bd. 30.
189. Reprew, Die Grundlagen der allgemeinen und experimentellen Pathologie. Charkow 1908. (Russisch.)
190. Richer, Cancer ventriculi et glycosurie. Bull. de la Soc. anat. 1878. p. 488.
191. Rühle, cit. nach Orths.
192. Russel, Lancet. 1898. VIII.
193. Salomon, Geschichte der Glykosurie von Hippokrates bis zum Anfange des XIX. Jahrhunderts. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1871. Bd. 8.
194. Sandmeyer, Beitrag zur Pathologie und Anatomie des Diabetes. Ebenda. 1892. Bd. 50. S. 381.
195. Saundby, The Bradshaw lecture on the morbid anatomy of diabetes mellitus. Ref. Lancet. 1890.
196. Schabad, Ein Fall von Zuckerharnruhr mit Affektion des Pankreas. Medizinskoje Obosrenije. 1891. Nr. 21. (Russisch.)
197. Schaper, Ein Fall von Diabetes mellitus, entstanden durch Trauma. Inaug.-Dissert. Göttingen 1873.
198. Scheube, 2 Fälle von diabetischem Coma. Arch. d. Heilk. 1877. Bd. 18.
199. Schiff, Untersuchung über die Zuckerbildung in der Leber und den Einfluss des Nervensystems auf die Erzeugung des Diabetes. Würzburg 1859.
200. Schrader, cit. nach Schiff.
201. Schüle, Sectionsergebnisse. 1874. S. 710.
202. Scoda, cit. nach Jaccoud.
203. Seegen, Diabetes mellitus. Berlin 1875.
204. Derselbe, Der Diabetes mellitus. Berlin 1893. 3. Aufl.
205. Sekeyan, Contribution à l'étude du diabète levulosorique. Thèse de Paris. 1897.
206. Servaix, Berl. klin. Wochenschr. 1878. S. 716.
207. Sommer, Diagnostik der Geisteskrankheiten. 1894. S. 18.
208. Sonques et Marinesco, Lésions de la moëlle épinière dans un cas de diabète. Rev. de méd. 1897.
209. Sottas, Polyurie, Glycosurie, amaigrissement rapide. Mort. Lithiase pancréatique. Bull. de la Soc. Anatom. 1891. S. 635.
210. Steinthal, Ein seltener Ausgang von Diabetes mellitus. Deutsche Klinik. 1858. S. 160.
211. Stosch, cit. nach Reprew.
212. Strehl, Ueber die Nerven der Bauchhöhle, insbesondere den Plexus coeliacus und ihren eventuellen Einfluss auf die Pulsfrequenz bei Peritonitis. Arch. f. klin. Chir. 1904. Bd. 75.
213. Strümpell, Neurol. Zentralbl. 1884. Nr. 11.
214. Derselbe, Multiple Neuritis und Ataxie. Ibid. 1889. Nr. 21.
215. Derselbe, Arch. f. Psych. 1885. Bd. 14.
216. Suchanow, Zur Frage von den Beziehungen der sympathischen Ganglien und Nervenfäden zum künstlichen Diabetes. Kiew 1879.
217. Sylver, cit. nach Lapierre.
218. Thiel, cit. nach Naunyn.
219. Thiroloix, Le diabète pancréatique. Paris 1892.



220. Tirelli, Sur l'anatomie pathologique des éléments nerveux. Arch. ital. de biol. 1896.
221. Tollemer, Diabète sucré avec altération du pancréas. Bull. de la Soc. Anat. 1891. S. 675.
222. Viola, Sur quelques récentes recherches touchant l'acétonurie et la glycosurie expérimentales. Arch. ital. de Biol. T. 17. 1882.
223. White, On the treatment of Diabetes mellitus by fuding on raw-pancrees and by the subcutane injection of liquor pancreaticus. Brit. med. Journ. 1893.
224. Williamson, Diabetes mellitus and lesions of the pancreas. Ref. in Med. Chronicle. Manchester. 1892. 367—368.
225. Derselbe, cit. nach Wratsch, 1894. Nr. 7. (Russisch.)
226. Derselbe, On the Knee Ferks. Med. Chronicle. 1893.
227. Derselbe, Changes in the posterior columns of the spinal cord in Diabetes mellitus. Brit. med. Journal. 1894.
228. Willis, cit. nach Salomon.
229. Windle, The morbid anatomy of diabetes mellitus. Dublin Journal. 1883. S. 112.
230. Worms, Des neuralgies symmétriques dans le diabète. Acad. de Méd. 1880.
231. Derselbe, Gaz. hebdomad. de Méd. et Chirurg. 1880.
232. Zenker, cit. nach Blau. Schmidts Jahrbücher.
233. Ziemssen, Neuralgia u. Neuritis bei Diabetes. Aerztl. Intelligenzbl. 1885. Nr. 44.
234. Zwetajew, Pathologisch-anatomische Veränderungen des Nervensystems des Hundes bei Arsenikvergiftung. Newrologitscheski Westnik. 1898. Bd. 6. Nr. 2. (Russisch.)



VIII.

Aus der Kgl. medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Halle a. S.
(Direktor: Prof. Dr. Mohr).

Ueber Lipoidverfettung.

(Eine kritisch experimentelle Studie.)

Von

Dr. **Hermann Jastrowitz,**
Assistenten der Poliklinik.

(Schluss.)

Versuchsprotokolle.

Erster Normalhund.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: a) 8,12 g feuchter Substanz, b) 7,11 g feuchter Substanz
Gefunden: a) 1,7514 g „ „ b) 1,5112 g „ „
Hieraus berechnet: 21,25 pCt. und 21,57 pCt.
Im Mittel: 21,41 pCt. Trockensubstanz.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 100 g Blut, lufttrocken extrahiert, entsprechend 21,41 g Trockensubstanz.
Gefunden: 0,3036 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 1,42 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,3036 g Lipoidextrakt in 50 ccm Aether gelöst, je 25 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 5,5 und 5,6, im Mittel 5,55 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,003122 g P.
Gefunden: In 0,3036 g Lipoidextrakt 0,006244 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,029 pCt. ätherlöslicher Phosphor in der Trockensubstanz und 0,21 pCt. im Lipoidextrakt.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 3,75 pCt. im Lipoidextrakt und 0,76 pCt. in der Trockensubstanz.

Leber.

Leber, Rohgewicht 195,0 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: Je 10,0 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 2,2897 g, b) 2,2831 g.
Im Mittel: 2,2868 g.
Gefunden: 22,87 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die getrocknete Substanz 4,564 g kjeldahlisiert und auf 500 ccm aufgefüllt. 100 ccm verbrauchten 33,8 und 33,9, im Mittel 33,85 $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,09578 g N.
Gefunden: 0,4789 g N.
Hieraus berechnet: 10,49 pCt. N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 10,0 g frischen Organes.
Gefunden: a) 0,5113 g Petrolätherextrakt, b) 0,5134 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0523 g Unverseifbares, b) 0,0495 g Unverseifbares.
Im Mittel: 0,5124 g Petrolätherextrakt.
0,0509 g Unverseifbares.
0,4615 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 22,48 pCt. Petrolätherextrakt, 2,23 „ Unverseifbares, 20,25 „ Fettsäuren } in der Trockensubstanz.



Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 75 g frischen Organes, die lufttrocken extrahiert wurden, entsprechend 17,11 g Trockensubstanz.
Gefunden: 3,8628 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 22,58 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 3,8628 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, nach Neumann verascht, je 100 ccm verbrauchten 6,2 und 6,0, im Mittel 6,1 $\frac{1}{2}$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,003432 g P.

Gefunden: 0,0136 g ätherlöslicher P in 3,8628 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 0,35 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,079 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 2,06 pCt. in der Trockensubstanz und 9,11 pCt. in dem Lipoidextrakt.

Herz.

Rohgewicht 62,0 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 5,0 g feuchter Substanz.
Gefunden: 1,3439 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 26,88 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Angewandt 1,3439 g Trockensubstanz, kjeldahlisiert, auf 100 ccm aufgefüllt. Je 25 ccm verbrauchten 15,1 und 15,1, im Mittel 15,1 $\frac{1}{5}$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend also 0,0423 g N.

Gefunden: 0,1692 g N.
Hieraus berechnet: 12,31 pCt. N in der Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: 15,0 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 0,2949 g Petrolätherextrakt, b) 0,2937 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0409 g Unverseifbares, b) 0,0406 g Unverseifbares.
a) 0,2540 g Fettsäuren, b) 0,2525 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,2533 g Fettsäuren.
0,0408 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 9,42 pCt. Fettsäuren.
1,52 pCt. Unverseifbares.
Somit: 10,94 pCt. Petrolätherextrakt.

Zweiter Normalhund.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: a) 11,23 g feuchter Substanz, b) 6,64 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 2,4224 g Trockensubstanz, b) 1,4519 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 21,57 pCt. und 21,87 pCt. Trockensubstanz.
Im Mittel: 21,72 pCt. Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 25,0 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 0,0528 g Petrolätherextrakt, b) 0,0514 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0180 g Unverseifbares, b) 0,0175 g Unverseifbares.
a) 0,0348 g Fettsäuren, b) 0,0339 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,0344 g Fettsäuren und 0,0178 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 0,65 pCt. Fettsäuren.
0,33 „ Unverseifbares.
Somit: 0,98 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 90,0 g feuchter Substanz.
Gefunden: 0,3341 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 1,71 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 0,3341 g Lipoidextrakt auf 100 ccm mit Aether aufgefüllt, je 50 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 5,5 und 5,4, im Mittel 5,5 ccm $\frac{1}{2}$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,0030965 g P.



Gefunden: In 0,3341 g Lipoidextrakt 0,0062 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,86 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,032 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 48,44 pCt. für den Lipoidextrakt und
0,83 „ „ die Trockensubstanz.

Leber.

Leber, Rohgewicht 125,0 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 10,0 g feuchter Substanz.
Gefunden: 2,6387 g.
Hieraus berechnet: 26,39 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die getrocknete Substanz, 2,6387 g, kjeldahlisiert und auf 300 ccm aufgefüllt. 100 ccm verbrauchten 36,4 und 36,3, im Mittel 36,4 $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,10145 g N.
Gefunden: 0,3044 g N.
Hieraus berechnet: 11,54 pCt. N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 10,0 g frischen Organes.
Gefunden: a) 0,3650 g Petrolätherextrakt, b) 0,3672 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0376 g Unverseifbares, b) 0,0405 g Unverseifbares.
Somit: a) 0,3274 g Fettsäuren, b) 0,3267 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,3271 g Fettsäuren und 0,03919 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 12,40 pCt. Fettsäuren.
1,48 „ Unverseifbares.
13,88 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 50,0 g des feuchten Organes, die lufttrocken extrahiert wurden, entsprechend 13,19 g Trockensubstanz.
Gefunden: 2,6581 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 20,15 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 2,6581 g mit Aether auf 100 ccm aufgefüllt, je 50 ccm nach Neumann verascht verbrauchten 5,4 und 5,4, im Mittel 5,4 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00304 g P.
Gefunden: 0,0061 g ätherlöslicher P in 2,6581 g Extrakt.
Hieraus berechnet: 0,23 pCt. ätherlöslicher P in dem Lipoidextrakt und
0,046 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 5,99 pCt. Lecithin im Lipoidextrakt und
1,20 „ „ in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht 30,5 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: a) 10,15 g feuchter Substanz, b) 10,07 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 2,8715 g „ „ b) 2,8609 g „ „
Hieraus berechnet: 28,29 pCt. und 27,76 pCt.
Im Mittel: 28,03 „ Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: 10,0 g feuchter Substanz.
Gefunden: 0,6082 g Petrolätherextrakt.
0,1944 g Unverseifbares.
0,4138 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 14,76 pCt. Fettsäuren.
6,94 „ Unverseifbares.
Somit: 21,70 „ Petrolätherextrakt.



Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 20,22 g des feuchten Organes, die lufttrocken extrahiert wurden, entsprechend 5,668 g Trockensubstanz.
Gefunden: 1,6350 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 28,85 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 1,6350 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, nach Neumann verascht, 100 ccm verbrauchten 5,9 und 5,8, im Mittel 5,9 $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,003321 g P.

Gefunden: 0,0066 g ätherlöslicher P in 1,635 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 0,40 pCt. ätherlöslicher P in dem Lipoidextrakt und
0,12 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 3,13 pCt. in der Trockensubstanz und
10,41 „ „ dem Lipoidextrakt.

Dritter Normalhund.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 11,60 g feuchter Substanz.
Gefunden: 2,2520 g.
Hieraus berechnet: 19,41 pCt. Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 50,0 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 0,1876 g Petrolätherextrakt, b) 0,1901 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0720 g Unverseifbares, b) 0,0729 g Unverseifbares.
a) 0,1156 g Fettsäuren, b) 0,1172 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,1164 g Fettsäuren und 0,0725 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 1,20 pCt. Fettsäuren und 0,75 pCt. Unverseifbares, entsprechend 1,95 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 100,0 g feuchter Substanz, lufttrocken extrahiert, entsprechend 19,41 g Trockensubstanz.
Gefunden: 0,5904 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 3,04 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 0,5904 g Lipoidextrakt auf 100 ccm Aether aufgefüllt, je 50 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 7,3 und 7,3, im Mittel 7,3 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,004110 g P.

Gefunden: In 0,5904 g Lipoidextrakt 0,0082 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,42 pCt. ätherlöslicher P in der Trockensubstanz und
1,39 pCt. in dem Lipoidextrakt.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 36,20 pCt. in dem Lipoidextrakt und
0,94 „ in der Trockensubstanz.

Leber.

Leber, Rohgewicht 221,0 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 5,0 g feuchte Substanz.
Gefunden: 1,3056 g.
Hieraus berechnet: 26,11 pCt. Trockensubstanz in der Leber.

N-Bestimmung.

Die getrockneten 1,3056 g kjeldahlisiert und auf 300 ccm aufgefüllt, je 50 ccm verbrauchten 8,3 und 8,4, im Mittel 8,4 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,2352 g N.

Gefunden: 13,92 g N.
Hieraus berechnet: 10,66 pCt. N in der Trockensubstanz.



Fettbestimmung.

Angewandt: Je 5,0 g frischen Organes zur Bestimmung.
Gefunden: a) 0,1853 g Petrolätherextrakt, b) 0,1826 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0347 g Unverseifbares, b) 0,0329 g Unverseifbares.
Somit: a) 0,1506 g Fettsäuren, b) 0,1497 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,1502 g Fettsäuren und 0,0338 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 11,50 pCt. Fettsäuren.
2,59 „ Unverseifbares.
14,09 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 50,0 g frischer Substanz, lufttrocken extrahiert, entsprechend 13,055 g Trockensubstanz.
Gefunden: 2,6759 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 20,50 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 2,6759 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 19,6 und 19,5, im Mittel 19,6 ccm 1/2-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,01103 g P.

Gefunden: In 2,6759 g Lipoidextrakt 0,02206 g P.
Hieraus berechnet: 0,824 pCt. P im Lipoidextrakt.
Gefunden: 27,01 pCt. Lecithin im Lipoidextrakt und
4,40 „ „ in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht 42,0 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 5,0 g feuchter Substanz.
Gefunden: 1,2960 g.
Hieraus berechnet: 25,92 pCt. Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: 10,0 g frischen Organes.
Gefunden: 0,5760 g Petrolätherextrakt.
0,0702 g Unverseifbares.
0,5058 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 19,51 pCt. Fettsäuren, 2,71 „ Unverseifbares, 22,22 „ Petrolätherextrakt } in der Trockensubstanz.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 25,0 g feuchten Organes, die lufttrocken extrahiert wurden, entsprechend 6,48 g Trockensubstanz.
Gefunden: 1,4673 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 22,64 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Vierter Normalhund.

Leber.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: Je 10,0 g feuchte Substanz.
Gefunden: a) 2,1420 g, b) 2,1386 g.
Im Mittel: 2,1403 g.
Gefunden: 24,40 pCt. Trockensubstanz

N-Bestimmung.

Die sub a) getrocknete Substanz 2,14 g kjeldahlisiert und auf 100 ccm aufgefüllt, je 50 ccm verbrauchten 45,5 ccm und 45,5 ccm, im Mittel 45,5 ccm 1/5-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,1274 g N.

Somit sind in 2,14 g Trockensubstanz 0,2548 g N enthalten.

Hieraus berechnet: 11,91 pCt. N in der Trockensubstanz.
Hieraus berechnet für die fettfreie Trockensubstanz: 13,22 pCt. N.



Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 10,6787 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 2,1358 g Substanz.
Verbraucht: 6,1 ccm und 6,2 ccm, im Mittel 6,2 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0174 pCt. N.
Gefunden: 0,81 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,73 pCt. in der fetthaltigen Substanz, 6,13 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Die sub a) 2,14 g feuchten Organes zur Bestimmung entsprechend 0,1958 g Trockensubstanz.
Gefunden: Die sub b) 2,14 g Trockensubstanz geben:
0,1958 g Petrolätherextract.
0,0592 g Unverseifbares.
0,1366 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 6,36 pCt. Fettsäuren.
2,77 „ Unverseifbares.
9,13 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 150,0 g feuchter Substanz, lufttrocken extrahiert, entsprechend 30,21 g Trockensubstanz.
Gefunden: 3,2141 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 10,64 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz,
Diese 3,2141 g Lipoidextrakt auf 100 ccm Aether aufgefüllt, je 50 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 23,7 und 23,6 ccm, im Mittel 23,7 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,01334 g P.
Gefunden: 0,02668 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 10,64 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz,
0,83 „ ätherlöslicher P. im Lipoidextrakt und
0,088 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 2,16 pCt. Lecithin in der Trockensubstanz und
21,38 „ „ in dem Lipoidextrakt.

Herz.

Rohgewicht 44,10 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 5,00 g feuchter Substanz.
Gefunden: 1,4210 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 28,42 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die getrocknete Substanz 1,4210 g kjeldahlisiert und auf 200 ccm aufgefüllt, 50 ccm verbrauchten 21,4 ccm und 21,4 ccm, im Mittel 21,4 ccm $^1/_5$ Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0599 g N.
Gefunden: 0,1797 g N.
Hieraus berechnet: 12,64 pCt. N.
Hieraus berechnet für die fettfreie Trockensubstanz: 17,06 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 6,1399 g Substanz auf 200 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,5340 g Substanz.
Verbraucht: 4,8 ccm und 4,9 ccm, im Mittel 4,9 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0137 g N.
Gefunden: 0,89 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,66 pC. in der fetthaltigen Substanz = 5,22 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 5,0 g frischen Organes.
Gefunden: a) 0,3450 g Petrolätherextrakt, b) 0,3415 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0568 g Unverseifbares, b) 0,0539 g Unverseifbares.
a) 0,2882 g Fettsäuren, b) 0,2876 g Fettsäuren.
Somit im Mittel: 0,2879 g Fettsäuren und 0,0554 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 20,26 pCt. Fettsäuren.
3,90 „ Unverseifbares.
24,16 „ Petrolätherextrakt.



Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 40,0 g des feuchten Organes, die lufttrocken extrahiert wurden, entsprechend 9,386 g Trockensubstanz.
Gefunden: 2,0068 g Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 21,42 pCi. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 2,0068 g mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 9,9 ccm und 9,9 ccm, im Mittel 9,9 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,005574 g P.
Gefunden in 2,0068 g Lipoidextrakt: 0,011 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,55 pCt. ätherlöslicher P in dem Lipoidextrakt und
0,12 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 14,3 pCt. Lecithin in dem Lipoidextrakt und
3,12 „ „ in der Trockensubstanz.

Nieren.

Rohgewicht 20,10 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 5,0 g feuchter Substanz.
Gefunden: 1,2453 g.
Hieraus berechnet: 24,91 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Von der getrockneten Substanz 0,2453 g kjeldahlisiert, verbrauchten 9,9 ccm $^1/_2$ Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0277 g N.
Hieraus berechnet: 11,18 pCt. in der Trockensubstanz.
Hierzu berechnet für die fettfreie Trockensubstanz: 13,28 pCt.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 2,4861 g extrahierte Substanz auf 200 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,6215 g Substanz.
Verbraucht: 0,9 ccm und 1,0 ccm, im Mittel 1,0 ccm, entsprechend 0,0028 g N.
Gefunden: 0,45 pCt. Amid-N in der fettfreien und
0,38 „ in der fetthaltigen Substanz = 3,39 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Von der getrockneten 1,2453 g Substanz restliche 1,0 g angewandt.
Gefunden: 0,1294 g Petrolätherextrakt.
0,0268 g Unverseifbares.
0,1026 g Fettsäuren.
Gefunden: 10,26 pCt. Fettsäuren und 2,68 pCt. Unverseifbares, somit 12,94 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 15,00 g feuchten Organes, die lufttrocken extrahiert wurden, entsprechend 3,737 g Trockensubstanz.
Gefunden: 0,5246 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 14,04 pCt. Lipoidextrakt, 1,62 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt selbst, 0,23 pCt. ätherlöslicher P in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: Im Aetherextrakt 42,19 pCt. im Lipoidextrakt und
5,99 pCt. in der Trockensubstanz.

Fünfter Normalhund.

Leber.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Leber-Rohgewicht: 320,0 g entsprechend 89.30 g lufttrockener Substanz.
Angewandt: 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,7966 g, b) 0,8005 g.
Im Mittel: 0,7986 g.
Hieraus berechnet: 21,76 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die 1,5972 g Trockensubstanz kjeldahlisiert und auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 32,0 ccm und 32,2 ccm, im Mittel 32,1 ccm $^1/_5$ Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0899 g N.



Gefunden: 0,1798 g N.
Hieraus berechnet: 11,26 pCt. N in der Trockensubstanz.
Hieraus berechnet für die fettfreie Trockensubstanz 11,89 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 7,5897 g Substanz auf 300 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,2648 g Substanz verbrauchten 2,6 ccm und 2,7 ccm, im Mittel 2,7 ccm $^1/_5$-Normalschwefelsäure entsprechend 0,0076 g N.
Gefunden: 0,60 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,57 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 5,05 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,0225 g Petrolätherextrakt, b) 0,0248 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0048 g Unverseifbares, b) 0,0057 g Unverseifbares.
a) 0,0177 g Fettsäuren, b) 0,0191 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,0184 g Fettsäuren und 0,0053 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 2,31 pCt. Fettsäuren.
0,66 „ Unverseifbares.
Entsprechen: 2,97 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: Je 25,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,7304 g und b) 0,7261 g, im Mittel 0,7283 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 3,65 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,4566 g Lipoidextrakt auf 100 ccm mit Aether aufgefüllt, je 50 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 19,6 ccm und 19,5 ccm. im Mittel 19,6 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,0110 g P.
Somit gefunden: In 1,4566 g Lipoidextrakt 0,0220 g P.
Hieraus berechnet: 1,51 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,115 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 39,93 pCt. in dem Lipoidextrakt und
1,43 „ in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht 65,0 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

65,0 g feuchter Substanz entsprechen 15,32 g lufttrockener Substanz.
Angewandt: 1,32 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 1.2315 g.
Hieraus berechnet: 22,10 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 9,4505 g fettfreier Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Gesamt-N: Angewandt: 25 ccm = 0,9451 g Substanz.
Verbraucht: 38,5 ccm und 38,7 ccm, im Mittel 38,6 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,1081 g N.
Amid-N: Angewandt: 50 cm entsprechend 1,8901 g Substanz.
Verbraucht: 4,2 ccm und 4,3 ccm, im Mittel 4,3 ccm entsprechend 0,012 g N.
Gefunden: 14,44 pCt. Gesamt-N und 0,64 pCt. Amid-N in der fettfreien Trockensubstanz, 0,43 pCt. N in der fetthaltigen Substanz.
Hieraus berechnet für die fetthaltige Substanz: 12,18 pCt. und
4,43 pCt. Amid-N im Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 2,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,2455 g Petrolätherextrakt, b) 0.2418 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0243 g Unverseifbares, b) 0,0220 g Unverseifbares.
Im Mittel: 0,2437 g Petroleumätherextrakt.
0,0232 g Unverseifbares.
0,2205 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 11,77 pCt. Fettsäuren.
1,24 „ Unverseifbares.
13,01 „ Petrolätherextrakt.



Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g der lufttrockenen Substanz.
Gefunden: 1,1204 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 11,96 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,1204 g mit Aether auf 100 ccm aufgefüllt, je 50 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 25,4 ccm und 25,3 ccm, im Mittel 25,4 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,0143 g P.
Gefunden: In 1,1204 g Lipoidextrakt 0,0286 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 2,55 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,31 „ „ „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 66,41 pCt. Lecithin im Lipoidextrakt und
8,07 „ „ in der Trockensubstanz.

Nieren.

Rohgewicht: 52,00 g.

Lufttrocken verblieben 13,70 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 0,70 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,6514 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 13,07 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Angewandt: Obige 0,6514 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 15,2 ccm und 15,2 ccm, im Mittel 15,2 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0426 g N.
Gefunden: 0,0852 g N.
Hieraus berechnet: 13,07 pCt. N in der Trockensubstanz.
Hieraus berechnet für die fettfreie Trockensubstanz: 14,10 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 9,1808 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,8362 g Substanz.
Verbraucht: 1,6 ccm und 1.8 ccm, im Mittel 1,7 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0048 g N.
Gefunden: 0,26 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,24 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 1,84 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: 0,89 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,0549 g Petrolätherextrakt.
0,0069 g Unverseifbares.
0,0480 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 5,25 pCt. Fettsäuren und 0,76 pCt. Unverseifbares, entsprechend 6,02 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,7814 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 8,40 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,7814 g Lipoidextrakt auf 100 ccm mit Aether aufgefüllt, 50 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 10,8 ccm und 10,7 ccm, im Mittel 10,8 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00608 g P.
Gefunden: 0,01216 g P.
Hieraus berechnet: 1,54 pCt. ätherlöslicher P in der Trockensubstanz und
0,13 „ „ „ in dem Lipoidextrakt.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 40,15 pCt. Lecithin im Lipoidextrakt und
3,39 „ „ in der Trockensubstanz.



Sechster Normalhund (Hungerhund).

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: a) 10,35 g feuchter Substanz, b) 9,8 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 2,367 g Trockensubstanz, b) 2,1783 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet im Mittel: 22,55 pCt. Trockensubstanz.
125,0 g feuchter Substanz entsprechen 31,7 g lufttrockener Substanz.

Fettbestimmung.

2,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,0306 g Petrolätherextrakt, b) 0,032 g Petrolätherextrakt,
a) 0,0096 g Unverseifbares, b) 0,0079 g Unverseifbares,
a) 0,021 g Fettsäuren, b) 0,0241 g Fettsäuren.
Im Mittel gefunden: 0,0088 g Unverseifbares und 0,0225 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 1,27 pCt. Fettsäuren und 0,49 pCt. Unverseifbares, entsprechend 1,76 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 25,0 g lufttrockenen Substanz.
Gefunden: 0,646 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 2,91 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,646 g mit Aether auf 100 ccm aufgefüllt, je 50 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 12,1 ccm und 12,1 ccm, im Mittel 12,1 ccm Normal-Natronlauge, entsprechend 0,0067 g P.
Hieraus berechnet: 2,07 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,06 „ „ P in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 53,91 pCt. im Lipoidextrakt und
1,56 „ in der Trockensubstanz.

Leber.

Rohgewicht 165,0 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

145,0 g feuchter Substanz entsprechen 41,55 g lufttrockener Substanz.
Angewandt: a) 1,55 g lufttrockner Substanz, b) 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 1,4281 Trockensubstanz, b) 0,9477 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 26,4 pCt. und 27,15 pCt.
Im Mittel: 26,78 g Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

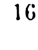
Diese 1,4281 g Trockensubstanz kjeldahlisiert und auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 30,4 ccm und 30,5 ccm, im Mittel 30,5 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0854 g N.
Gefunden: 0,1708 g N.
Hieraus berechnet: 11,96 pCt. N in der Trockensubstanz und für die fettfreie Trockensubstanz: 13,70 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 7,3281 g Substanz auf 300 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,2214 g Substanz.
Verbraucht: 4,3 ccm und 4,4 ccm, im Mittel 4,4 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0123 g N.
Gefunden: 1,01 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,88 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 7,37 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,1095 g Petrolätherextrakt, b) 0,1124 g Petrolätherextrakt,
a) 0,0112 g Unverseifbares, b) 0,0116 g Unverseifbares,
a) 0,0983 g Fettsäuren, b) 0,1008 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,0996 g Fettsäuren und 0,0114 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 10,51 pCt. Fettsäuren und 1,20 pCt. Unverseifbares, entsprechend 11,71 pCt. Petrolätherextrakt.





Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 24,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 2,4504 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 10,78 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 2,4504 g mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 14,1 ccm und 14,1 ccm, im Mittel 14,1 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00794 g.
Gefunden: In 2,4504 g Lipoidextrakt 0,0158 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,65 pCt ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,07 pCt. P in der Trockensubstanz.
Die Trockensubstanz auf Lecithin berechnet ergibt sich: 16,93 pCt. im Lipoidextrakt und 1,82 pCt. in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht: 48,20 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

48,2 g feuchter Substanz entsprechen 12,88 g lufttrockener Substanz.
Angewandt: 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,7683 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 20,53 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Diese 0,7683 g Trockensubstanz kjeldahlisiert und auf 200 ccm aufgefüllt, 100 ccm verbrauchten 16,7 ccm und 16,7 ccm, im Mittel 16,7 ccm $^1/_5$ Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0468 g N.
Hieraus berechnet: 12,18 pCt. N in der Trockensubstanz und für die fettfreie Trockensubstanz 14,10 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 7,3517 g Substanz auf 400 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,9190 g Substanz.
Verbraucht: 1,8 ccm und 1,8 ccm, im Mittel 1,8 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,005 g N.
Gefunden: 0,55 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,48 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 3,90 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Je 0,5 g feuchter Substanz entsprechend 0,4467 g Trockensubstanz.
Gefunden: a) 0,0486 g Petrolätherextrakt, b) 0,0501 g Petrolätherextrakt,
a) 0,0085 g Unverseifbares, b) 0,0088 g Unverseifbares,
a) 0,0401 g Fettsäuren, b) 0,0413 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,0407 pCt. Fettsäuren und 0,0087 pCt. Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 9,11 pCt. Fettsäuren,
1,95 „ Unverseifbares,
11,06 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,0864 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 12,16 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,0864 g mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verascht nach Neumann, verbrauchten 24,7 ccm und 24,6 ccm, im Mittel 24,7 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,0139 g P.
Gefunden: In 1,0864 g Lipoidextract 0,0278 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 2,56 pCt. ätherlöslicher P in dem Lipoidextrakt und
0,31 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 66,67 pCt. im Lipoidextrakt und
8,07 „ in der Trockensubstanz.

Nieren.

Rohgewicht: 46,80 g ergaben lufttrocken 13,42 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 0,42 g.
Gefunden: 0,3379 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 23,11 pCt. Trockensubstanz.



N-Bestimmung.

Angewandt: Obige 0,3379 g Trockensubstanz, kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 8,2 ccm und 8,1 ccm, im Mittel 8,2 ccm $^1/_5$ Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,023 g N.
Gefunden: 0,046 g N in 0,3379 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 13,61 pCt. N in der Trockensubstanz.
Für die fettfreie Trockensubstanz: 16,97 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 7,2811 g Substanz auf 300 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,2136 g Substanz.
Verbraucht: 1,9 ccm und 2,0 ccm, im Mittel 2,0 ccm $^1/_5$ Normal-Schwefelsäure entsprechen 0,0056 g N.
Gefunden: 0,46 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,37 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 2,71 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Je 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,1309 g Petrolätherextrakt, b) 0,1332 g Petrolätherextrakt,
a) 0,0185 g Unverseifbares, b) 0,0201 g Unverseifbares,
a) 0,1124 g Fettsäuren, b) 0,1131 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,8045 g in der Trockensubstanz, 0,1128 g Fettsäuren und 0,0193 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 14,02 pCt. Fettsäuren,
2,40 „ Unverseifbares,
16,42 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 11,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 1,5421 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 17,43 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,5421 g Lipoidextrakt auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 19,1 ccm und 19,2 ccm, im Mittel 19,2 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,0108 g P.
Gefunden: 0,0216 g ätherlöslicher P in 1,5421 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 1,4 pCt. ätherlöslicher P in dem Lipoidextrakt und
0,24 „ „ P in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 36,46 pCt. in dem Lipoidextrakt und
6,23 „ in der Trockensubstanz.

Siebenter Normalhund (Hungerhund).

Leber.

Rohgewicht 225,0 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

150,0 g feuchter Substanz entsprechen 47,60 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: 0,60 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,5499 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 29,09 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung (aus der fettfreien Trockensubstanz).

Hydrolysiert: 9,1829 g auf 500 ccm aufgefüllt.
Gesamt-N: Angewandt je 25 ccm = 0,4591 g Substanz.
Verbraucht: 23,9 und 24,1, im Mittel 24,0 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,672 g N.
Gefunden für die fettfreie Substanz: 14,64 pCt. N.
Für die fetthaltige Substanz: 12,39 „ N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 9,1829 g Substanz auf 500 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,9181 g Substanz.
Verbraucht: 2,1 und 2,2, im Mittel 2,2 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0062 g N.
Gefunden: 0,67 pCt. Amid-N in der fettreichen und
0,57 „ „ „ „ fetthaltigen Substanz = 4,58 pCt. des Gesamt-N.



Fettbestimmung.

Angewandt: Je, 2,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,2474 g Petrolätherextrakt, b) 0,2451 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0294 g Unverseifbares, b) 0,0282 g Unverseifbares.
a) 0,2180 g Fettsäuren, b) 0,2169 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 11,87 pCt. Fettsäuren und 1,57 pCt. Unverseifbares.
Somit: 13,44 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: Je 25,0 g der lufttrocknen Substanz.
Gefunden: 3,6079 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 15,75 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 3,6079 g wurden mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 35,6 und 35,5, im Mittel 35,6 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,02 g P.
Gefunden: 0,04 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: In dem Lipoidextrakt 1,11 pCt. in der Trockensubstanz 0,17 „ ätherlöslicher P.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 28,91 pCt. im Lipoidextrakt und
4,43 „ in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht 40,5 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

40,5 g feuchter Substanz entsprechen 13,30 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: 1,30 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,1378 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 28,74 pCt. Trockensubstanz.

Gesamt-N.

Hydrolysiert: 6,5137 g extrahierter Substanz auf 200 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 25 ccm = 0,8142 g Substanz verbrauchten 37,8 und 37,9, im Mittel 37,9 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,1061 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 1,6284 g Substanz verbrauchten 3,0 und 2,8, im Mittel 2,9 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0081 g N.
Gefunden: 13,03 pCt. Gesamt-N in der fettfreien Trockensubstanz, 0,50 pCt. Amid-N und 3,84 pCt. Amid-N,
11,89 pCt. in der fetthaltigen Trockensubstanz (Gesamt-N).
Hieraus berechnet: 13,03 pCt. N für die fettfreie Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: 2,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,1249 g Petrolätherextrakt.
0,0237 g Unverseifbares.
0,1012 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 5,78 pCt. Fettsäuren.
1,35 „ Unverseifbares.
7,13 „ Petrolätherertrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,9581 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 10,95 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,9581 g mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 14,3 und 14,4, im Mittel 14,4 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,008107 g P.
Gefunden: In 0,9581 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,69 pCt. ätherlöslicher P in dem Lipoidextrakt und
0,19 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 44,01 pCt. im Lipoidextrakt und
4,95 „ in der Trockensubstanz.



Nieren.

Rohgewicht 50,2 g entsprechen 13,62 g lufttrocken.
Angewandt: 0,6 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,5466 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 24,71 pCt. Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: 2,0 g lufttrockner Substanz,
Gefunden: 0,3302 g Petrolätherextrakt.
0,0483 g Unverseifbares.
0,2819 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 15,47 pCt. Fettsäuren und 2,65 pCt. Unverseifbares, entsprechend 18,12 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 11,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,3328 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 13,30 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,3328 g Lipoidextrakt auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 15,6 und 15,6, im Mittel 15,6 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,008783 g P.
Gefunden: 0,0176 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 13,22 pCt. ätherlöslicher P in dem Lipoidextrakt und 0,18 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 34,43 pCt. im Lipoidextrakt und 4,69 „ in der Trockensubstanz.

Achter Normalhund.

Leber.

Rohgewicht 392 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

392,0 g geben 111,2 g lufttrockener Substanz.
Angewandt: a) 1,22 g. b) 1,56 g.
Gefunden: a) 1,0049 g. b) 1,3504 g.
Hieraus berechnet: 24,12 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 9,1640 g extrahierter Substanz auf 500 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,4582 g Substanz verbrauchten 20,1 und 20,1, im Mittel 20,1 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0563 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 0,9164 g Substanz verbrauchten 2,0 und 2,1, im Mittel 2,1 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0059 g N.
Gefunden. 12,28 pCt. Gesamt-N. 0,64 pCt. Amid-N und 5,21 pCt. Amid-N im Gesamt-N.

Auf fetthaltige Trockensubstanz berechnet: 10,60 pCt. Gesamt-N und 0,55 pCt. Amid-N.

Fettbestimmmung.

Angewandt: Je 2,0 g lufttrockene Substanz.
Gefunden: a) 0,186 g Petrolätherextrakt, b) 0,1827 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0246 g Unverseifbares, b) 0,0251 g Unverseifbares.
a) 0,1614 g Fettsäuren, b) 0,1576 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,1595 g Fettsäuren.
0,0249 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 9,45 pCt. Fettsäuren.
1,47 „ Unverseifbares.
Somit: 10,92 pCt. Petrolätherextrakt in der Trockensubstanz.

Phosphatidbestimmung:

Angewandt: 20,0 g der lufttrocknen Substanz.
Gefunden: 2,3493 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 13,91 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 2,3493 g wurden mit Aether auf 250 ccm aufgefült, je 125 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 19,8 und 19,7, im Mittel 19,8 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,01115 g P.
Gefunden: In 2,3494 g Lipoidextrakt 0,0223 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,95 pCt. ätherlöslicher P. im Lipoidextrakt und 0,13 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 24,74 pCt. im Lipoidextrakt und 3,39 „ in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht 90,2 g

Bestimmung der Trockensubstanz.

90,2 g feuchter Substanz entsprechend 25,10 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: 1,1 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,0649 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 26,94 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Diese 1,0649 g Trockensubstanz, kjeldahlisiert, und auf 300 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 15,9 und 16,0, im Mittel 16,0 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0448 g N.
Gefunden: In 1,0649 g Trockensubstanz 0,1344 g N.
Hieraus berechnet: 12,62 pCt. in der Trockensubstanz.
Hieraus berechnet sich für die fettfreie Trockensubstanz 15,32 pCt. N.

Amid-N.

Hydrolysiert: 6,95 g Substanz auf 400 ccm aufgefüllt.
Amid-N: 50 ccm = 0,8693 g Substanz verbrauchten 2,0 und 2,0, im Mittel 2,0 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0056 g N.
Gefunden: 0,64 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,52 pCt. in der fetthaltigen = 4,18 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung,

Angewandt: Je 2,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,2973 g Petrolätherextrakt, b) 0,3010 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0342 g Unverseifbares, b) 0,0315 g Unverseifbares.
a) 0,2631 g Fettsäuren, b) 0,2695 g Fettsäuren.
Gefunden: In 1,936 g Trockensubstanz im Mittel 0,2663 g Fettsäuren und 0,0329 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 13,76 pCt. Fettsäuren und 1,70 pCt. Unverseifbares in der Trockensubstanz, somit 15,46 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmmung.

Angewandt: Je 20,0 g der lufttrocknen Substanz.
Gefunden: 3,7358 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 19,30 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 3,7358 g wurden auf 300 ccm aufgefüllt, je 150 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 37,6 und 37,7, im Mittel 37,7 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,02123 g P.
Gefunden: 0,0425 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,14 pCt. ätherlöslicher P in dem Lipoidextrakt und 0,22 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 29,68 pCt. Lecithin im Lipoidextrakt und 5,73 „ in der Trockensubstanz.

Nieren.

Rohgewicht 70,2 g entsprechen 18,53 g lufttrocken.

Trockensubstanzbestimmung.

Angewandt: 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,7471 g.
Hieraus berechnet: 19,71 pCt. Trockensubstanz.



N-Bestimmung.

Angewandt: 0,7471 g, kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 15,6 und 15,5, im Mittel 15,6 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0874 g N.
Gefunden: 0,0874 g N.
Hieraus berechnet: 11,97 pCt. in der Trockensubstanz.
Berechnet auf fettfreie Trockensubstanz: 15,36 pCt. N.

Amid-N.

Hydrolysiert: 7,1437 g Substanz auf 300 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,1906 g Substanz verbrauchten 1,9 und 1,9, im Mittel 1,9 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0053 g N.
Gefunden: 0,45 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,35 pCt. in der fetthaltigen Trockensubstanz = 2,93 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Je 2,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,2858 g Petrolätherextrakt, b) 0,2859 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0223 g Unverseifbares, b) 0,0238 g Unverseifbares.
a) 0,2635 g Fettsäuren, b) 0,2651 g Fettsäuren.
Im Mittel: In 1,4891 g Trockensubstanz 0,2644 g Fettsäuren und 0,0231 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 17,8 pCt. Fettsäuren und 1,55 pCt. Unverseifbares.
Somit: 19,35 pCt. Petrolätherextrakt in der Trockensubstanz.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,4236 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 19,06 g Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,4236 g Lipoidextrakt auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach **Neumann** verascht, verbrauchten 18,5 und 18,7, im Mittel 18,6 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,0105 g P.
Gefunden: In 1,4236 g Lipoidextrakt 0,021 g P.
Hieraus berechnet: 1,48 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,28 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 38,54 pCt. im Lipoidextrakt und 7,29 pCt. in der Trockensubstanz.

Neunter Normalhund.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

85,10 g Blut gab 20,53 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: Je 0,50 g lufttrockner Substanz entsprechend 2,073 g feuchter Substanz.
Gefunden: 0,4484 und 0,4457, im Mittel 0,4479 g.
Berechnet: 21,57 pCt. Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 2,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,0355 g Petrolätherextrakt, b) 0,0366 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0090 g Unverseifbares, b) 0,0094 g Unverseifbares.
a) 0,0265 g Fettsäuren, b) 0,0272 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,0269 g Fettsäuren und 0,0092 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 1,50 pCt. Fettsäuren und 0,51 pCt. Unverseifbares, entsprechend 2,01 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: Je 5,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,2751 g Lipoidextrakt verbrauchten, verascht nach **Neumann**, 5,9 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge.
b) 0,2656 g Lipoidextrakt verbrauchten, verascht nach **Neumann**, 5,7 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge.



Im Mittel verbrauchten: 0,2704 g Lipoidextrakt 5,8 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,0031 g ätherlöslichen P.
Gefunden: 6,05 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz, 1,18 pCt. ätherlöslichen P.
Die Trockensubstanz auf Lecithin berechnet ergibt sich: 30,73 pCt. Lecithin im Lipoidextrakt und 1,88 pCt. in der Trockensubstanz.

Zehnter Normalhund.

Blut.

90,50 g Blut gab 21,85 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: Je 0,50 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,4415 und 0,4450, im Mittel 0,4433 g Trockensubstanz.
Berechnet: 21,40 pCt. Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 2,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,0382 g Petrolätherextrakt, b) 0,0356 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0068 g Unverseifbares, b) 0,0077 g Unverseifbares.
a) 0,0314 g Fettsäuren, b) 0,0279 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,0297 g Fettsäuren und 0,0073 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 1,68 pCt. Fettsäuren und 0,41 pCt. Unverseifbares, entsprechend 2,09 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: Je 5,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,2281 g Lipoidextrakt verbrauchten, verascht nach Neumann, 6,1 ccm 1 Normal-Natronlauge,
b) 0,2413 g Lipoidextrakt verbrauchten, verascht nach Neumann, 5,9 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge.
Im Mittel verbrauchten: 0,2347 g Lipoidextrakt 6,0 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00321 g P.
Gefunden: 5,29 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz, 1,38 pCt. ätherlöslichen P.
Die Trockensubstanz auf Lecithin berechnet ergibt sich: 35,94 pCt. Lecithin im Lipoidextrakt und 1,90 pCt. in der Trockensubstanz.

Erster Phosphorhund.

Gewicht: 5,8 kg.

11. 10. 10. 7250000 E. Hb. 100 pCt. 4 mg per os.
18. 11. Desgl. Hb. 80 pCt.
25. 11. } 30. 11. } 5. 12. } Desgl. Hb. 75 pCt.
12. 12. } 16. 12. } Desgl. 4 mg P per os.
18. 12. Hb. 49 pCt. E. 3400000. Das Tier war sehr matt und konnte sich kaum aufrichten. In den Tagen zuvor leichter Icterus. Blutbild mikroskopisch ohne wesentliche Veränderungen.

Die Sektion zeigte starken Icterus aller Organe, die Leber war stark gelb gefärbt und zeigte zahlreiche rötlich verfärbte Partien. Mikroskopisch nicht untersucht.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: a) 10,57 g feuchter Substanz, b) 8,51 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 1,6520 g Trockensubstanz, b) 1,3364 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet im Mittel: 15,68 pCt. Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: a) 12,54 g feuchter Substanz, b) 11,23 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 0,0781 g Petrolätherextrakt und 0,0235 g Fettsäuren.
b) 0,0693 g „ „ 0,0211 g „
Hieraus berechnet: 4,0 pCt. und 3,94 pCt., im Mittel 3,97 pCt. Petrolätherextrakt und
1,21 „ „ 1,20 „ „ „ 1,20 „ Unverseifbares, somit
2,77 „ Fettsäuren.



Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 115,5 g der feuchten Substanz, lufttrocken extrahiert, entsprechend 16,53 g Trockensubstanz.
Gefunden: 0,6527 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 3,95 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,6527 g mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 8,3 ccm und 8,5 ccm, im Mittel 8,4 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,004729 g P.
Gefunden: In 0,6527 g Lipoidextrakt 0,0095 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,46 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,057 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 38,02 pCt. im Lipoidextrakt und
1,48 „ in der Trockensubstanz.

Leber.

Rohgewicht: 136,2 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: Je 5,0 g feuchte Substanz.
Gefunden: a) 1,0768 g Trockensubstanz, b) 1,0691 g Trockensubstanz.
Im Mittel: 1,0730 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 21,46 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Diese 2,1459 g Trockensubstanz kjeldahlisiert und auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 17,7 ccm und 17,8 ccm, im Mittel 17,8 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0498 g N.
Gefunden: 0,0996 g N.
Hieraus berechnet: 4,64 pCt. N in der Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Je 10,0 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 1,1604 g Petrolätherextrakt, b) 1,1562 g Petrolätherextrakt.
a) 0,2126 g Unverseifbares, b) 0,2089 g Unverseifbares.
a) 0,9478 g Fettsäuren, b) 0,9473 g Fettsäuren.
Gefunden im Mittel: 0,9476 g Fettsäuren und 0,2108 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 44,16 pCt. Fettsäuren und 9,82 pCt. Unverseifbares, somit 53,98 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 80,0 g feuchter Substanz entsprechen 17,128 g Trockensubstanz.
Gefunden: 11,3222 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 66,10 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 11,3222 g wurden mit Aether auf 400 ccm aufgefüllt. Je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 10,5 ccm und 10,4 ccm, im Mittel 10,5 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,0059 g P.
Gefunden: In 11,322 g Lipoidextrakt 0,0236 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0.208 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,138 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 5,34 pCt. im Lipoidextrakt und
3,54 „ für die Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht: 30,35 g.

Bestimmung der Trockenbestimmung.

Angewandt: Je 5,0 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 1,0926 g Trockensubstanz, b) 1,08788 g Trockensubstanz.
Im Mittel: 1,0902 g.
Somit: 21,80 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Diese sub a getrockneten 1,0878 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, verascht, auf 200 ccm aufgefüllt. 100 ccm verbrauchten 13,2 g und 13,4 g, im Mittel 13.3 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0372 g N.
Gefunden: 0,0744 g N.
Hieraus berechnet: 6,84 pCt. N in der Trockensubstanz.



Fettbestimmung.

Angewandt: Die sub 1b getrockneten 1,0926 g Trockensubstanz sowie b) 5,00 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 0,2679 g Petrolätherextrakt, b) 0,2723 g Petrolätherextrakt,
a) 0,0401 g Unverseifbares, b) 0,0397 g Unverseifbares.
a) 0,2278 g Fettsäuren, b) 0,2326 g Fettsäuren.
Gefunden im Mittel: 0,0399 g Unverseifbares und 0,2302 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 21,12 pCt. Fettsäuren und 3,66 pCt. Unverseifbares in der Trockensubstanz.
Somit: 24,78 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 15,0 g feuchter Substanz, an der Luft getrocknet, entsprechend 4,45 g Trockensubztanz.
Gefunden: 0,7164 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 16,09 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,7164 g wurden auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 4,8 ccm und 4,7 ccm, im Mittel 4,8 ccm $^{1}/_{2}$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,002702 g P.
Gefunden: In 0,7164 g Lipoidextrakt 0,0054 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,75 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,12 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 9,53 pCt. im Lipoidextrakt und
3,13 „ in der Trockensubstanz.

Zweiter Phosphorhund.

Gewicht 4 kg. Erythrocyten 5600000. Hb. 88 pCt.

Am 5., 11., 16., 20., 30. 1. 1911, weiter am 4., 8., 12., 28. 2. 1911 und 2., 3., 7., 11., 16., 24., 27. 3. 1911 und 5. 4. 1911 je 6 mg P.

Am 11. 4., da das Tier noch immer nicht erheblich krank schien, 8 mg P.

Am 14. 4., Hb. 58 pCt. E. 3700000. Das Tier lag mit starkem Icterus schwer krank im Käfig. Der Versuch wurde abgebrochen. Mikroskopisch Anisocytose mässigen Grades.

Bei der Sektion zeigte sich leichter Icterus. Die Leber, vergrössert, zeigte mikroskopisch nur geringe Verfettung und Vacuolenbildung. Die Nieren zeigten keine Verfettung.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

173,7 g feuchter Substanz gaben lufttrocken 24,44 g.
Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,9596 g Trockensubstanz, b) 0,9562 g Trockensubstanz.
Im Mittel: 0,9579 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 13,52 pCt. Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,0343 g Petrolätherextrakt, b) 0,0368 g Petrolätherextrakt,
a) 0,0173 g Unverseifbares, b) 0,0188 g Unverseifbares,
a) 0,017 g Fettsäuren, b) 0,018 g Fettsäuren.
Gefunden: 0,0175 g Fettsäuren und 0,0181 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 2,3 pCt. Fettsäuren und 1,89 pCt. Unverseifbares, entsprechend 4,19 pCt. Petrolätherextrakt in der Trockensubstanz.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 20,44 g der feuchten Substanz, lufttrocken extrahiert, entsprechend 19,58 g Trockensubstanz.
Gefunden: 0,7352 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 3,76 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,7352 g mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 10,7 ccm und 10,9 ccm, im Mittel 10,8 ccm $^{1}/_{2}$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00608 g P.
Gefunden: In 0,7352 g Lipoidextrakt 0,012 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,061 pCt. ätherlöslicher P in der Trockensubstanz und
1,63 „ im Lipoidextrakt.
Gefunden: 16,32 pCt. Lecithin im Lipoidextrakt und
0,61 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 42,50 pCt. im Lipoidextrakt und
1,59 „ in der Trockensubstanz.



Leber.

Rohgewicht: 226,0 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: Je 5,0 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 1,1583 g Trockensubstanz, b) 1,154 g Trockensubstanz.
Im Mittel: 1,1562 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 23,12 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 11,8242 g extrahierte Substanz auf 500 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,5912 g Substanz verbrauchten 30,2 ccm und 30,3 ccm, im Mittel 30.3 ccm $^1/_5$ Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0848 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 1,1824 g verbrauchten 3,8 ccm und 3,9 ccm, im Mittel 3,9 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0109 g N.
Gefunden: 14,35 pCt. Gesamt-N, 0,92 pCt. Amid-N und 6,41 pCt. Amid-N im Gesamt-N.
Berechnet auf fetthaltige Trockensubstanz: 11,99 pCt. N. und 0,77 pCt. Amid-N.

Fettbestimmung.

Je 5,0 g lufttrockener Substanz entsprechen 3,826 g Trockensubstanz.
Gefunden: a) 0,6330 g Petrolätherextrakt, b) 0,6284 g Petrolätherextrakt,
a) 0,1528 g Unverseifbares, b) 0,1520 g Unverseifbares,
a) 0,4802 g Fettsäuren, b) 0,4764 g Fettsäuren.
Gefunden im Mittel: 0,4783 g Fettsäuren und 0,1524 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 12,5 pCt. Fettsäuren und 3,98 pCt. Unverseifbares, entsprechend 16,48 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 20,0 g feuchter Substanz entsprechen 5,3042 g.
Gefunden: 3,2062 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 20,95 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 3,2062 g wurden mit Aether auf 400 ccm aufgefüllt, je 100 ccm, nach Neumann verascht, verbrauchten 21,3 ccm und 21,4 ccm, im Mittel 21,4 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,01205 g P.
Gefunden: In 3,2062 g Lipoidextrakt 0,0482 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,32 pCt. ätherlöslicher P in der Trockensubstanz und
1,5 „ im Lipoidextrakt.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 34,06 pCt. im Lipoidextrakt und
8,3 „ in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht: 32,6 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

32,6 g roher Substanz ergaben 10,34 g lufttrockener Substanz.
Angewandt: 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,8795 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 27,9 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Diese 0,8795 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 19,6 ccm und 19,8 ccm, im Mittel 19,7 ccm $^1/_5$ Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,11 g N.
Hieraus berechnet: 12,51 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 14,44 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 2,6786 g auf 100 g aufgefüllt.
Angewandt: 25 ccm = 0,6697 g Substanz verbrauchten 2,0 ccm und 1,8 ccm, im Mittel 1,9 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0053 g N.
Gefunden: 0,8 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,69 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 5,54 pCt. des Gesamt-N.



Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,1025 g Petrolätherextrakt, b) 0,1006 g Petrolätherextrakt,
a) 0,0444 g Unverseifbares, b) 0,0412 g Unverseifbares,
a) 0,0581 g Fettsäuren, b) 0,0594 g Fettsäuren.
Gefunden im Mittel: 0,0428 g Unverseifbares und 0,0588 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 6,69 pCt. Fettsäuren und 4,87 pCt. Unverseifbares, entsprechend 11,56 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: Die restlichen 7,34 g feuchter Substanz an der Luft getrocknet.
Gefunden: 0,8689 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 13,46 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 0,8689 g auf 200 ccm mit Aether angefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 12,3 ccm und 12,4 ccm, im Mittel 12,4 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,006981 g P.

Gefunden: In 0,8689 g Lipoidextrakt 0,014 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,61 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,22 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 41,93 pCt. im Lipoidextrakt und
5,73 „ in der Trockensubstanz.

Nieren.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Rohgewicht: 25,19 g entsprechen 8,25 g lufttrockener Trockensubstanz.
Angewandt: 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,8290 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 27,15 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Angewandt: 0,8290 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 19,6 ccm und 19,7 ccm, im Mittel 19,7 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,1105 g N.
Hieraus berechnet: 12,41 pCt. in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 15,46 g N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 3,4907 g Substanz auf 200 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,8726 g Substanz verbrauchten 2,8 ccm und 3,0 ccm, im Mittel 2,9 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0081 g N.
Gefunden: 0,93 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,75 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 6,02 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,1349 g Petrolätherextrakt,
0,054 g Unverseifbares,
0,0809 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 9,76 pCt. Fettsäuren und 6,51 pCt. Unverseifbares, entsprechend 16,27 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 6,25 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,9378 g Extrakt.
Hieraus berechnet: 18,1 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 0,9378 g Lipoidextrakt auf 200 ccm aufgefüllt, je 80 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 15,5 ccm und 15,6 ccm, im Mittel 15,6 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,008783 g P.

Gefunden: In 0,9378 g Lipoidextrakt 0,0220 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 2,35 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,42 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 61,2 pCt. im Lipoidextrakt und
10,94 „ in der Trockensubstanz.



Dritter Phosphorhund.

Gewicht: 4,7 kg. Hg. 90 pCt. E. 6 400 000.

Am 10., 17., 26. 2. 1911, am 1., 7., 11., 16., 20., 26. 3., am 2. 4. je 4 mg P., am 9. 4. 6 mg P., desgleichen am 14. 4.

Am 19. 4. Hb. 48 pCt. E. 2 950 000. Das Tier ist sehr matt und anscheinend krank. Das Tier wird getötet.

Mikroskopisch: Anisocytose. Section: Leichter Icterus der serösen Häute. Nieren makroskopisch nicht deutlich verfettet. Mikroskopisch zeigte die Leber sehr starke Verfettung mit ausgedehnter Vacuolenbildung. Die Nieren zeigten nur starke Verfettung der aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleifen.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

180,5 g feuchter Substanz geben lufttrocken 27,64 g.
Angewandt: 0,64 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,5382 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 12,88 pCt. Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: 5,0 g lufttrockner Substanz entsprechen 4,205 g Trockensubstanz.
Gefunden: a) 0,1815 g Petrolätherextrakt, b) 0,1782 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0162 g Unverseifbares, b) 0,0151 g Unverseifbares.
a) 0,1653 g Fettsäuren, b) 0,1631 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,1642 g Fettsäuren und 0,0157 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 3,91 pCt. Fettsäuren und 0,37 pCt. Unverseifbares in der Trockensubstanz.
Somit: 4,28 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 15,0 g der feuchten Substanz, lufttrocken extrahiert, entsprechend 12,62 g Trockensubstanz.
Gefunden: 0,4599 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 3,64 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,4599 g mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 7,9 und 8,1, im Mittel 8,0 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,004504 g P.
Gefunden: In 0,4599 g Lipoidextrakt 0,0090 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,96 pCt. ätherlöslicher P. im Lipoidextrakt und 0,071 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 1,04 pCt. im Lipoidextrakt und
1,86 „ in der Trockensubstanz.

Leber.

Rohgewicht: 252,40 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

202,4 g feuchter Substanz gaben 66,13 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: a) 0,30 g lufttrockner Substanz. b) 0,59 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,2247 g Trockensubstanz, b) 0,4504 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 24,47 pCt. und 24,94 pCt., im Mittel 24,71 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub a) 0,2247 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 4,0 und 3,9, im Mittel 4,0 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0112 g N.
Gefunden: 0,0224 g N in 0,2247 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 9,97 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 15,08 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 8,506 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,7012 g Substanz verbrauchten 5,8 und 6,1, im Mittel 5,9 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0165 g N.
Gefunden: 0,97 pCt. Amid-N in der fettfreien Substanz und
0,64 „ in der fetthaltigen Substanz = 6,43 pCt. N des Gesamt-N.



Fettbestimmung.

Je 2,0 g lufttrockner Substanz.

Gefunden: a) 0,466 g Petrolätherextrakt, b) 0,4688 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0281 g Unverseifbares, b) 0,0301 g Unverseifbares.
a) 0,4379 g Fettsäuren, b) 0,4387 g Fettsäuren.

Im Mittel: 0,4383 g Fettsäuren und 0,0291 g Unverseifbares.

Hieraus berechnet: 28,97 pCt. Fettsäuren und 1,92 pCt. Unverseifbares entsprechend 30,89 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz entsprechend 7,564 g Trockensubstanz.

Gefunden: 2,5813 g Lipoidextrakt.

Hieraus berechnet: 34,14 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 2,5813 g wurden mit Aether auf 250 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 12,7 und 12,8, im Mittel 12,8 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,007207 g P.

Gefunden: In 2,5813 g Lipoidextrakt 0,0180 g ätherlöslicher P.

Hieraus berechnet: 0,07 pCt. ätherlöslicher P. im Lipoidextrakt und 0,24 pCt. in der Trockensubstanz.

Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 6,25 pCt. in der Trockensubstanz und 18,23 „ in dem Lipoidextrakt.

Herz.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Rohgewicht: 40,6 g. 40,6 g feuchter Substanz ergaben 8,55 g lufttrockner Substanz.

Angewandt: 0,55 g lufttrockner Substanz.

Gefunden: 0,5031 g Trockensubstanz.

Hieraus berechnet: 19,26 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 4,1519 g Substanz aufgefüllt auf 250 ccm Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,4152 g Substanz verbrauchten 21,2 und 21,3, im Mittel 21,3 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0596 g N.

Amid-N-Bestimmung.

Angewandt: 50 ccm entsprechend 0,8304 g Substanz verbrauchten 2,5 und 2,6, im Mittel 2,6 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0073 g N.

Gefunden: 14,37 pCt. Gesamt-N, 0,88 pCt. Amid-N und 6,12 pCt. Amid-N im Gesamt-N.

Berechnet auf die fetthaltige Substanz: 12,44 pCt. und 0,76 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.

Gefunden: a) 0,1075 g Petrolätherextrakt, b) 0,1092 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0116 g Unverseifbares, b) 0,0102 g Unverseifbares.
a) 0,0959 g Fettsäuren, b) 0,099 g Fettsäuren.

Gefunden im Mittel: 0,0975 g Fettsäuren und 0,0109 g Unverseifbares.

Hieraus berechnet: 11,85 pCt. Petrolätherextrakt,
10,66 „ Fettsäuren,
1,19 „ Unverseifbares.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: Die restlichen 6,0 g feuchter Substanz, an der Luft getrocknet, entsprechen 5,4876 g Trockensubstanz.

Gefunden: 0,7902 g Lipoidextrakt.

Diese 0,7902 g wurden mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 8,1 und 8,0, im Mittel 8,1 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00456 g P.

Gefunden: In 0,7902 g Lipoidextrakt 0,009 g ätherlöslicher P.

Hieraus berechnet; 0,16 pCt. ätherlöslicher P. in der Trockensubstanz sowie 1,14 „ ätherlöslicher P. im Lipoidextrakt.

Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 29,69 pCt. Lecithin im Lipoidextrakt und 4,17 „ Lecithin in der Trockensubstanz.



Nieren.

Trockensubstanzbestimmung.

Rohgewicht 40,9 g entsprechend 8,88 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: 0,88 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,8726 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 18,95 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 3,7486 g extrahierter Substanz auf 300 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,3124 g Substanz verbrauchten 15,3 und 15,4, im Mittel 15,4 ccm $^1/_5$ Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0431 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 9,6248 g Substanz verbrauchten 2,0 und 1,9, im Mittel 2,0 ccm $^1/_5$ Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0056 g N.
Gefunden: 13,8 pCt. Gesamt-N, 0,9 pCt. Amid-N und 6,52 pCt. Amid-N im Gesamt-N.
Auf fetthaltige Trockensubstanz berechnet: 9,63 pCt. Gesamt-N und
0,63 „ Amid-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,2131 g Petrolätherextrakt, b) 0,2158 g Petrolätherextrakt.
0,0210 g Unverseifbares.
Im Mittel: 0,2145 g Petrolätherextrakt und 0,021 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 26,99 pCt. Petrolätherextrakt,
2,41 „ Unverseifbares,
Somit: 24,58 „ Fettsäuren.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 6,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,3616 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 26,01 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,3616 g Lipoidextrakt auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 15,0 und 14,8, im Mittel 14,9 ccm $^1/_2$ Normal-Natronlauge entsprechen 0,0084 g P.
Gefunden: In 1,3616 g Lipoidextrakt 0,0168 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,23 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,32 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 32,03 pCt. Lecithin im Lipoidextrakt und
8,33 „ Lecithin in der Trockensubstanz.

Erster Nitrobenzolhund.

Gewicht: 5,8 kg. Hb. 75 pCt. E. 7800000.

Am 4. und 8. 5. 1912 je 0,5 ccm Nitrobenzol subcutan.

Am 12. 5.: Das Tier sehr matt, hat nicht gefressen, die Hinterbeine erscheinen paretisch. Hb. 75 pCt. Die Hämoglobinbestimmung bei Nitrobenzolhunden beruhte infolge Veränderung des Blutfarbstoffes lediglich auf grober Schätzung. Am 16. 5. wurde das Tier getötet. Mikroskopisch Polychromatophilie, Anisocytose, Poikilocytose, Erythroblasten und starke Leukocytose. Blut schokoladenförmig, hat fast ganz seine normale rote Färbung eingebüsst. Keine Blutungen der serösen Häute, Milz stark vergrössert, prominente Follikel. Die Leber war nicht verfettet. Mikroskopisch Verfettung der Tubuli recti.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

262,5 g feuchter Substanz gaben lufttrocken 90,21 g.
Angewandt: Je 1,00 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,5796 g, b) 0,5829 g.
Gefunden im Mittel: 0,5813 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 19,98 pCt. Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: 5,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,084 g Petrolätherextrakt, b) 0,0821 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0272 g Unverseifbares, b) 0,0241 g Unverseifbares.
a) 0,0568 g Fettsäuren, b) 0,0580 g Fettsäuren.
Gefunden im Mittel: 0,0574 g Fettsäuren und 0,0257 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 1,98 pCt. Fettsäuren und 0,88 pCt. Unverseifbares, entsprechend 2,86 pCt. Petrolätherextrakt in der Trockensubstanz.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g der feuchten Substanz, lufttrocken extrahiert.
Gefunden: 0,1574 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 2,71 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,1574 g mit Aether auf 100 ccm aufgefüllt, je 50 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 3,3 und 3,4, im Mittel 3,4 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge entsprechend 0,00192 g P.
Gefunden: In 0,1574 g Lipoidextrakt 0,0038 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 2,41 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,065 pCt. in der Trockensubstanz.

Leber.

302,8 g an der Luft getrocknet gaben 76,24 g lufttrockner Substanz.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,9114 g, b) 0,9089 g.
Im Mittel: 0,9102 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 22,92 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 5,6591 g extrahierter Substanz auf 200 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,7074 g Substanz verbrauchten 33,8 und 34,0 im Mittel 33,9 ccm $^1/_5$ Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0949 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 1,415 g Substanz verbrauchten 4,0 und 4,1, im Mittel 4,1 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0115 g N.
Gefunden: 13,42 pCt Gesamt-N, 0,81 pCt. Amid-N und 6,04 pCt. Amid-N.
Berechnet auf fetthaltige Trockensubstanz 10,83 pCt. und 0,65 pCt. Amid-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,2254 g Petrolätherextrakt, b) 0,2204 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0158 g Unverseifbares, b) 0,0156 g Unverseifbares.
a) 0,2096 g Fettsäuren, b) 0,2048 g Fettsäuren.
Gefunden im Mittel: 0,2072 g Fettsäuren und 0,0157 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 22,76 pCt. Fettsäuren und 1,73 pCt. Unverseifbares, entsprechend 24,49 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 2,1164 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 23,25 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 2,1164 g mit Aether gelöst und auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 19,1 und 19,2, im Mittel 19,2 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge entsprechend 0,01081 g P.
Gefunden: In 2,1164 g Lipoidextrakt 0,0216 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,02 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,24 pCt. in der Trockensubstanz.

Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 26,56 pCt. im Lipoidextrakt und
6,25 pCt. in der Trockensubstanz.



Herz.

Rohgewicht: 61,8 g.

61,8 g feuchter Substanz entsprechen 15,83 g lufttrockner Substanz.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,7586 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 23,41 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 3,2101 g extrahierter Substanz auf 200 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,4013 g Substanz verbrauchten 20,1 und 20,2 im Mittel 20,2 ccm $^{1}/_{5}$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0566 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 0,8026 g Substanz verbrauchten 1,5 und 1,5, im Mittel 1,5 ccm $^{1}/_{5}$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0042 g N.
Gefunden: 14,09 pCt. Gesamt-N, 0,52 pCt. Amid-N und 3,69 pCt. Amid-N im Gesamt-N.
Berechnet auf fetthaltige Trockensubstanz 12,21 pCt. Gesamt-N und 0,45 pCt. Amid-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,1680 g Petrolätherextrakt, b) 0,1641 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0418 g Unverseifbares, b) 0,0399 g Unverseifbares.
a) 0,1262 g Fettsäuren, b) 0,1242 g Fettsäuren.
Gefunden im Mittel: 0,0409 g Unverseifbares und 0,1252 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 13,70 pCt. Fettsäuren und 4,47 pCt. Unverseifbares, entsprechend 18,17 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,5135 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 16,56 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,5135 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 8,5 und 8,4, im Mittel 8,5 ccm $^{1}/_{2}$-Normal-Natronlauge entsprechend 0,004785 g P.
Gefunden: In 1,5135 g Lipoidextrakt 0,0096 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,63 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,11 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 2,87 pCt. im Lipoidextrakt und
16,37 pCt. in der Trockensubstanz.

Nieren.

Rohgewicht 55,2 g entsprechen 13,34 g lufttrockner Substanz.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 1,32 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,1435 g Trockensubstanz
Hieraus berechnet: 20,95 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 8,5698 g extrahierter Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,8570 g Substanz verbrauchten 41,5 und 41,5, im Mittel 41,5 ccm $^{1}/_{5}$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,1162 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 1,7140 g Substanz verbrauchten 4,9 und 5,0, im Mittel 5,0 ccm $^{1}/_{5}$ Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,014 g N.
Gefunden: 13,56 pCt. Gesamt-N, 0,82 pCt. Amid-N und 6,05 pCt. im Gesamt-N.
Berechnet auf fetthaltige Trockensubstanz 12,21 pCt. Gesamt-N und 0,73 pCt. Amid-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 2,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,1472 g Petrolätherextrakt, b) 0,1511 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0154 g Unverseifbares, b) 0,0170 g Unverseifbares.
a) 0,1318 g Fettsäuren, b) 0.1341 g Fettsäuren.
Gefunden im Mittel: 0,133 g Fettsäuren und 0,0162 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 7,67 pCt. Fettsäuren und 0,93 pCt. Unverseifbares, entsprechend 8,6 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 3,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,6923 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 1,98 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,6923 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 10,0 und 9,9, im Mittel 10,0 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge entsprechend 0,00563 g P.
Gefunden: In 0,6923 g Lipoidextrakt 0,0113 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,63 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,16 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 42,45 pCt. im Lipoidextrakt und
4,17 pCt. in der Trockensubstanz.

Zweiter Nitrobenzolhund.

Gewicht: 6 kg. E. 6300000. Hb. 90 pCt.

Am 13. 6. 1911 0,4 g Nitrobenzol.

Am 16. 6. E. 3400000. Hb. 40 pCt. Nochmals 0,4 g Nitrobenzol.

Am 21. 6. liegt das Tier im Käfig mit klonisch-tonischen Krämpfen. Schaum steht ihm vor dem Mund. Beim Versuch es passiv aufzurichten, fällt es um.

Am 22. 6. dauern die Krämpfe noch an; das Tier ist sehr matt. Das rechte Hinterbein ist paretisch. E. 1700000. Da der Exitus befürchtet wurde, wurde das Tier getötet. Die morphologische Blutveränderung ist nicht sehr erheblich. Die Leiche riecht deutlich nach Nitrobenzol. Organbefund ähnlich wie beim vorigen Versuch. Nur die Tubuli recti der Nieren lassen mikroskopisch Fetteinlagerung erkennen.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

35,7 g feuchter Substanz geben 5,34 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: 0,34 lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,2997 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 13,18 pCt. Trockensubstanz

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 5,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,1450 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 3,29 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0.1450 g mit Aether auf 100 ccm aufgefüllt, je 50 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 3,4 und 3,5, im Mittel 3,5 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge. entsprechend 0,00197 g P.
Gefunden: In 0,1450 g Lipoidextrakt 0,0039 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,27 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,08 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 70,31 pCt. im Lipoidextrakt und
2,32 pCt. in der Trockensubstanz.

Leber.

205,2 g an der Luft getrocknet entsprechen 44,37 g lufttrockner Substanz.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,9896 g, b) 0,9825 g.
Im Mittel: 0,9810 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 21,21 pCt. Trockensubstanz.



N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 5,0777 g extrahierter Substanz auf 200 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,6347 g Substanz verbrauchten 29,4 und 29,6, im Mittel 29,5 ccm 1/5-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0856 g N.

Amid-N.

50 ccm = 1,2694 g Substanz verbrauchten 3,2 und 3,3, im Mittel 3,3 ccm 1/5-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0092 g N.

Gefunden: 13,07 pCt. Gesamt-N. 0,73 pCt. Amid-N und 5,61 pCt. Amid-N im Gesamt-N. Berechnet auf fetthaltige Trockensubstanz 11,43 pCt. und 0,46 pCt. Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 2,0 g lufttrockner Substanz entsprechend 1,962 g Trockensubstanz.

Gefunden: a) 0,2092 g Petrolätherextrakt, b) 0,2118 g Petrolätherextrakt,
a) 0,0576 g Unverseifbares, b) 0,0586 g Unverseifbares,
a) 0,1516 g Fettsäuren, b) 0,1531 g Fettsäuren.

Im Mittel: 0,1524 g Fettsäuren und 0,0581 g Unverseifbares.

Hieraus berechnet: 7,77 pCt. Fettsäuren und 2,96 pCt. Unverseifbares, entsprechend 10,73 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,00 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,0947 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 11,16 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 1,0947 g Lipoidextrakt mit Aether gelöst, auf 200 ccm aufgefüllt, verbrauchten 13,9 und 14,0, im Mittel 14,0 ccm 1/2-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,007882 g P.

Gefunden: In 1,0947 g Lipoidextrakt 0,0158 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,42 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,16 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 36,98 pCt. im Lipoidextrakt und 4,17 pCt. in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht: 25,8 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

25,8 g feuchter Substanz entsprechen 5,35 g lufttrockener Substanz.
Angewnadt: 0,35 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,3284 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 19,46 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Diese 0,3284 g Trockensubstanz, kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 5,4 und 5,3, im Mittel 5,4 ccm 1/5-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0302 g N.

Hieraus berechnet; 9,20 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 13,55 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 2,5908 g Substanz auf 300 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,4318 g Substanz verbrauchten 0,9 und 1,0, im Mittel 1,0 cm 1/5-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0028 g N.
Gefunden: 0,65 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,44 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 4,80 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,2386 g Petrolätherextrakt.
0,1077 g Unverseifbares.
0,1309 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 15,54 pCt. Fettsäuren und 12,49 pCt. Unverseifbares, 28,03 pCt. Petrolätherextrakt.



Phosphatidbestimmung.

4,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,7040 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 20,89 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 0,7040 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 12,5 und 12,6, im Mittel 12,6 ccm $\frac{1}{2}$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00709 g P.

Gefunden: In 0,7040 g Lipoidextrakt 0,014 g ätherlöslichen P.
Hieraus berechnet: 1,99 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,42 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 10,94 pCt. in der Trockensubstanz und 51,82 pCt. für den Lipoidextrakt.

Nieren.

Rohgewicht: 30,5 g entsprechend 4,92 g lufttrockner Substanz.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,9187 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 14,82 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 1,9186 g extrahierter Substanz auf 100 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 10 ccm = 0,1919 g Substanz verbrauchten 8,8 und 8,9, im Mittel 8,9 ccm $\frac{1}{5}$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0249 g N.

Amid-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,4797 g Substanz verbrauchten 1,0 und 1,1, im Mittel 1,1 ccm $\frac{1}{5}$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0031 g N.
Gefunden: 12,99 pCt. Gesamt-N und 0,64 pCt. Amid-N und 4,39 pCt. Amid-N im Gesamt-N.

Berechnet auf fetthaltige Substanz 8,43 pCt. Gesamt-N und 0,42 pCt. Amid-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,3512 g Petrolätherextrakt.
0,1384 g Unverseifbares,
0,2128 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 23,16 pCt. Fettsäuren und 15,42 pCt. Unverseifbares, entsprechend 38,58 pC. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 3,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,9481 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 34,4 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 0,9481 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 11,6 und 11,8, im Mittel 11,7 ccm $\frac{1}{2}$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,006588 g P.

Gefunden: In 0,9481 g Lipoidextrakt 0,0148 g ätherlöslicher F.
Hieraus berechnet: 1,48 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,51 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 39,44 pCt. im Lipoidextrakt und 13,28 pCt. in der Trockensubstanz.

Dritter Nitrobenzolhund.

Gewicht: 8 kg. E. 6200000. Hb. 85 pCt.

Am 7. 12. 1911 0,5 ccm Nitrobenzol subkutan, desgleichen am 14. 12. An diesem Tage E. 2600000. Am 17. 12. Krämpfe. E. 1980000. Am 18. 12. wurde das Tier getötet. Mikroskopisch im Blut das gleiche Bild wie bei den früheren Hunden. Intensiver Nitrobenzolgeruch.



Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

168,20 g feuchter Substanz ergab 25,10 g lufttrockner Substanz.

Angewandt: a) 8,41 g feuchter Substanz, b) 10,99 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 1,1809 g Trockensubstanz, b) 1,5922 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 14,27 pCt. Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,0424 g Petrolätherextrakt, b) 0,0380 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0120 g Unverseifbares, b) 0,0098 g Unverseifbares.
a) 0,0304 g Fettsäuren, b) 0,0282 g Fettsäuren.
Gefunden im Mittel: 0,0293 g Fettsäuren und 0,0109 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 3,10 pCt. Fettsäuren und 1,14 pCt. Unverseifbares, entsprechend 4,24 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 15,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,5814 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 4,04 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 0,5814 g Lipoidextrakt auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 6,2 ccm und 6,1 ccm, im Mittel 6,1 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,0068 g ätherlöslichem P.

Hieraus berechnet: 1,2 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,049 „ in der Trockensubstanz.

Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 31,25 pCt. im Lipoidextrakt und
1,28 „ in der Trockensubstanz.

Leber.

Rohgewicht: 258,9 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

208,3 g, an der Luft getrocknet, entsprechen 28,72 g lufttrockner Substanz.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,8386 g Trockensubstanz, b) 0,8414 g Trockensubstanz.
Im Mittel: 0,84 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 19,53 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub a getrockneten 0,84 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 16,5 cm und 16,6 ccm, im Mittel 16,6 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0465 g N.

Gefunden: In 0,84 g Trockensubstanz 0,0930 g N.
Hieraus berechnet: 11,1 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz: 14,12 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 2,5342 g Substanz, auf 200 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,6336 g Substanz verbrauchten 1,3 ccm und 1,4 ccm, im Mittel 1,4 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0039 g N.
Gefunden: 0,62 pCt. Amid-N in der fettfreien Substanz und 0,49 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 4,39 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,1622 g Petrolätherextrakt, b) 0,1630 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0190 g Unverseifbares, b) 0,0208 g Unverseifbares.
a) 0,1432 g Fettsäuren, b) 0,1422 g Fettsäuren.
Im Mittel gefunden: 0,1427 g Fettsäuren und 0,0199 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 16,91 pCt. Fettsäuren und 2,37 pCt. Unverseifbares, entsprechend 19,28 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,3889 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 16,53 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 1,3889 g Lipoidextrakt mit Aether gelöst, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 14,1 ccm und 14,2 ccm, im Mittel 14,2 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,007995 g P.

Gefunden: In 1,3889 g Lipoidextrakt 0,0160 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,45 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,19 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 4,95 pCt. in der Trockensubstanz und
37,76 „ im Lipoidextrakt.

Herz.

Rohgewicht: 40,54 g.

40,54 g feuchter Substanz entsprechen 10,45 g lufttrockner Substanz.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,9225 g Trockensubstanz, b) 0,9197 g Trockensubstanz.
Im Mittel: 0,9211 g Trockensubstanz.
Hieraus im Mittel berechnet: 23,80 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 6,7252 g extrahierter Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,6725 g Substanz verbrauchten 32,9 ccm und 32,9 ccm, im Mittel 32,9 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0921 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 1,3450 g Substanz verbrauchten 4,0 ccm und 3,9 ccm, im Mittel 4,0 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0112 g N.
Gefunden: 13,7 pCt. Gesamt-N, 0,83 pCt. Amid-N und 6,06 pCt. Amid-N im Gesamt-N.

Für die fetthaltige Trockensubstanz berechnet 11,22 pCt. Gesamt-N = 0,68 pCt. Amid-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,1041 g Petrolätherextrakt, b) 0,1069 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0079 g Unverseifbares, b) 0,0092 g Unverseifbares.
a) 0,0972 g Fettsäuren. b) 0,0977 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,0975 g Fettsäuren und 0,0086 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 10,58 pCt. Fettsäuren und 0,93 pCt. Unverseifbares, entsprechend 11,51 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

6,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,9163 g Lipoidextrakt.

Diese 0,9163 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 17,7 ccm und 17,8 ccm, im Mittel 17,8 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge entsprechend 0,01002 g P.

Gefunden: In 0,9163 g Lipoidextrakt 0,02004 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 2,18 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,36 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 56,8 pCt. im Lipoidextrakt und
9,38 „ in der Trockensubstanz.

Nieren.

Rohgewicht: 35,5 g.

35,5 g feuchter Substanz entsprechen 8,51 g lufttrockner Substanz.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: Je 0,5 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,4405 g Trockensubstanz, b) 0,4468 g Trockensubstanz.
Im Mittel: 0,4437 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 20,31 pCt. Trockensubstanz.



N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 5,0182 g extrahierter Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,5018 g Substanz verbrauchten 23,5 ccm und 23,6 ccm, im Mittel 23,6 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,661 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 1,0036 g Substanz verbrauchten 2,2 ccm und 2,3 ccm, im Mittel 2,3 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,064 g N.
Gefunden: 13,17 pCt. Gesamt-N, 0,64 pCt. Amid-N und 4,86 pCt. Amid-N im Gesamt-N.

Für die fetthaltige Trockensubstanz berechnet: 10,71 pCt. Gesamt-N und 0,52 pCt. Amid-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,1427 g Petrolätherextrakt, b) 0,1451 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0114 g Unverseifbares, b) 0,0132 g Unverseifbares.
a) 0,1313 g Fettsäuren, b) 0,1319 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0.1316 g Fettsäuren und 0,0123 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 14,83 pCt. Fettsäuren und 1,26 pCt. Unverseifbares, entsprechend 16,09 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: die restlichen 5,51 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,7862 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 16,1 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 0,7862 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 12,0 ccm und 12,2 ccm, im Mittel 12,1 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00681 g ätherlöslicher P.

Hieraus berechnet: 1,73 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,28 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 45,05 pCt. im Lipoidextrakt und
7,292 „ in der Trockensubstanz.

Erster Arsenwasserstoffhund.

Gewicht 4,5 kg. E. 7180000. Hb. 100 pCt.

Da eine Bestimmung des Arsenwasserstoffs und Dosierung unausführbar ist, habe ich mich auf die Angabe der zugesetzten arsenigen Säure und die Inhalationsdauer beschränkt.

Am 24. und 27. 4. 1911, und am 1. und 8. 5. je 0,5 g arsenige Säure 5 Minuten inhaliert. Am 1. 5. Hb. 50 pCt., E. 3700000, Serum etwas hämoglobinhaltig. Am 12., 17. und 20. 5. je 1 g arseniger Säure zugesetzt. 20. 5. Hb. 32 pCt., E. 1900009.

Das Tier zeigte wiederholt blutige Stuhl- und Urinentleerungen. Es taumelte mitunter ein wenig, wurde jedoch nach den einzelnen Vergiftungen nie schwerer krank und erholte sich nach einigen Stunden immer wieder.

Am 12. 7. Da das Tier schon sehr schwach war, wurde es getötet. Bei der Sektion zeigten sich grössere und kleinere Blutungen der serösen Häute. Die Lungen stark hyperämisch. Milz, Leber, Nieren von dunkler, brauner Farbe, in der Blase blutiger Harn. Fäces blutig. Die Leber nicht verändert; zeigte nur vereinzelte Fetteinlagerungen, sowie Vermehrung der Kupferschen Sternzellen. Die Niere zeigte geringe Verfettung der Epithelien und der Tubuli recti.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

109,2 g feuchter Substanz entsprechen 26,52 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,6432 g, b) 0,6481 g.
Im Mittel: 0,6457 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 15,29 pCt. Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: 2,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,0352 g Petrolätherextrakt, b) 0,0323 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0086 g Unverseifbares, b) 0,0075 g Unverseifbares.
a) 0,0266 g Fettsäuren, b) 0,0248 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,0257 g Fettsäuren und 0,081 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 1,99 pCt. Fettsäuren und 0,63 pCt. Unverseifbares.
Somit: 2,62 „ Petrolätherextrakt.



Leber.

Bestimmung der Trockensubstanz.

208,2 g an der Luft getrocknet, entsprechen 56,05 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,8968 g, b) 0,8949 g.
Im Mittel: 0,8958 g.
Hieraus berechnet: 24,14 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub a) getrockneten 0,8958 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, 100 ccm verbrauchten 18,9 und 18,8, im Mittel 18,9 ccm $^{1}/_{5}$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0529 g N.
Gefunden: 0,1058 g N.
Hieraus berechnet: 11,80 pCt. N in der Trockensubstanz.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 6,7212 g Substanz auf 200 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm 1,6804 g Substanz verbrauchten 4,3 und 4,3, im Mittel 4,3 ccm $^{1}/_{5}$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0120 g N.
Gefunden: 0,71 pCt. Amid-N in der fettfreien Substanz und 0,60 pCt. in der fetthaltigen Substanz, 5,12 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 5,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,6408 g Petrolätherextrakt, b) 0,6440 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0389 g Unverseifbares, b) 0,0408 g Unverseifbares.
a) 0,6019 g Fettsäuren, b) 0,6032 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,6026 g Fettsäuren und 0,0399 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 13,15 pCt. Fettsäuren und 0,89 pCt. Unverseifbares, entsprechend 14,09 pCt. Petrolätherextrakt.

Zweiter Arsenwasserstoffhund.

Gewicht: 8 kg. Hb. 85 pCt. E. 6700000.

Am 13., 16., 18., 19., 22. 6. 1911 (am 16. 6. Hb. 75 pCt. E. 4000000) und am 3. 7. je 1 g Arsenwasserstoff 7 Min. 30 Sek. inhaliert. Hb. 25 pCt. E. 1600000.

Am 7. 7. tot aufgefunden. Das Tier zeigte die gleichen klinischen Erscheinungen: Hämaturie und Hämoglobinurie und blutigen Stuhl. Im frischen Blutpräparat war nur eine starke Anisocytose zu finden.

Die mikroskopische Untersuchung von Leber, Niere und Herz zeigt keine abnorme Fettablagerung.

Leber.

Rohgewicht: 132,3 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

132,3 g, an der Luft getrocknet, entsprechen 32,85 g lufttrockener Substanz.
Angewandt: Je 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,9152 g Trockensubstanz, b) 0,9124 g Trockensubstanz.
Im Mittel: 0,9138 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 22,44 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub a) getrockneten 0,9138 g Trockensubstanz, kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 21,9 ccm und 22,0 ccm, im Mittel 22,0 ccm $^{1}/_{5}$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0616 g N.
Gefunden: In 0,9138 g Trockensubstanz 0,1232 g N.
Hieraus berechnet: 13,18 pCt. N, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 14,98 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 8,6223 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,7244 g Substanz verbrauchten 4,8 ccm und 4,9 ccm, im Mittel 4,9 ccm $^{1}/_{5}$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0137 g N.
Gefunden: 0,80 pCt. Amid-N in der fettfreien Substanz und
0,70 „ „ in der fetthaltigen = 5,34 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 2,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,2068 g Petrolätherextrakt, b) 0,2102 g Petrolätherextrakt,
a) 0,0155 g Unverseifbares, b) 0,0168 g Unverseifbares,
a) 0,1913 g Fettsäuren. b) 0,1934 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,1924 g Fettsäuren und 0,0162 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 10,53 pCt. Fettsäuren und
0,89 „ Unverseifbares, entsprechend 11,42 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 1,3873 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 15,18 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,3873 g mit Aether gelöst und auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten, nach Neumann verascht, 10,7 ccm und 10,8 ccm, im Mittel 10,8 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00608 g P.
Gefunden: 1,3873 g Lipoidextrakt, 0,912 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,13 pCt. ätherlöslicher P in der Trockensubstanz und
0,87 „ „ P in dem Lipoidextrakt.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 22,66 pCt. im Lipoidextrakt und
3,4 „ in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht: 30,24 g ergab 7,94 g lufttrockener Substanz.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 0,94 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,8137 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 22,73 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Diese 0,8137 g Trockensubstanz, kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 19,0 ccm und 18,9 ccm, im Mittel 19,0 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,05571 g N.
Gefunden: 0,1114 g N.
Hieraus berechnet: 13,49 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 15,41 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 3,9214 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt. 50 ccm = 0,7842 g Substanz verbrauchten 2,1 ccm und 2,2 ccm, im Mittel 2,2 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0062 g N.
Gefunden: 0,79 pCt. Amid-N in der fettfreien und
0,69 „ „ in der fetthaltigen Trockensubstanz = 5,13 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,0869 g Petrolätherextrakt, b) 0,0901 g Petrolätherextrakt,
a) 0,0111 g Unverseifbares, b) 0.0123 g Unverseifbares,
a) 0,0758 g Fettsäuren, b) 0,0778 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,0768 g Fettsäuren und 0,0117 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 8,85 pCt. Fettsäuren und
1,35 „ Unverseifbares, entsprechend 10,2 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

5,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,4604 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 10,61 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,4604 g Lipoidextrakt mit Aether auf 100 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 10,5 ccm und 10,5 ccm, im Mittel 10,5 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00591 g P.
Gefunden: In 4,339 g Trockensubstanz 0,01182 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 2,56 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,27 „ „ P in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 7,031 pCt. in der Trockensubstanz und
66,67 „ im Lipoidextrakt.



Nieren.

Rohgewicht: 29,65 g.

29,65 g feuchter Substanz entsprechen 6,40 g lufttrockener Substanz.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 0,40 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,3270 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 17,68 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

0,3270 g Trockensubstanz kjeldahlisiert und auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 7,6 ccm und 7,7 ccm, im Mittel 7,7 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0216 g N.

Gefunden: 0,0432 g N in 0,327 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 13,18 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 16,39 pCt.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 3,7268 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,7454 g Substanz verbrauchten 1,5 ccm und 1,5 ccm, im Mittel 1,5 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0042 g N.
Gefunden: 0,56 pCt. Amid-N in der fettfreien und
0,45 „ „ in der fetthaltigen = 3,42 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,1336 g Petrolätherextrakt,
0,0304 g Unverseifbares,
0,1032 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 12,62 pCt. Fettsäuren und
3,72 „ Unverseifbares, entsprechend 16,34 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 5,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,8095 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 19,8 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,8095 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 14,1 ccm und 14,2 ccm, im Mittel 14,2 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,007995 g P.
Gefunden: In 0,8095 g Lipoidextrakt 0,01599 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,94 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,39 „ „ P in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 50,52 pCt. im Lipoidextrakt und
10,165 „ in der Trockensubstanz.

Erster Hund mit Oleum pulegii vergiftet.

Gewicht 7 kg. Hb. 82 pCt. E. 5 600 000.

Am 7., 11. und 14. 7. 1911 je 2 ccm Oleum pulegii subcutan.

Am 14. 7. Hb. 45 pCt. E. 2800000. Am 17. 7. ohne scheinbar wesentlich krank gewesen zu sein, tot aufgefunden. Mikroskopisch Anisocytose. Leber makro- und mikroskopisch stark verfettet, zeigt ausgedehnte Vacuolenbildung an den Stellen ausgefallenen Leberparenchyms. Auch in der Niere Verfettung der Tubuli recti; letztere geringe Degeneration zeigend.

Leber.

Rohgewicht: 651,0 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

651,0 g feuchter Substanz entsprechen 243,4 g lufttrockner Substanz.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,6684 g. b) 0,6709 g.
Im Mittel: 0,6697 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 25,0 pCt. Trockensubstanz.



N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 4,0411 g extrahierter Substanz auf 200 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,5051 g Substanz verbrauchten 23,8 und 24,0, im Mittel 23,9 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0669 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 1,0103 g Substanz verbrauchten 2,8 und 2,9, im Mittel 2,9 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0081 g N.

Gefunden: 13,25 pCt. Gesamt-N, 0,80 pCt. Amid-N in der fettfreien Trockensubstanz und 6,04 pCt. Amid-N im Gesamt-N.

Berechnet für die fetthaltige Trockensubstanz 2,28 pCt. Gesamt-N in 0,14 pCt. Amid-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 2,0 g lufttrockner Substanz.

Gefunden: a) 1,0428 g Petrolätherextrakt, b) 1,0391 g Petrolätherextrakt.
a) 0,06 g Unverseifbares, b) 0,0589 g Unverseifbares.
a) 0,9828 g Fettsäuren, b) 0,9802 g Fettsäuren.

Im Mittel: 0,9815 g Fettsäuren und 0,0595 g Unverseifbares.

Hieraus berechnet: 4,45 pCt. Unverseifbares und 73,28 pCt. Fettsäuren, somit 77,73 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 5,0 g lufttrockner Substanz.

Gefunden: 2,6035 g Lipoidextrakt.

Hieraus berechnet: 77,8 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz. Diese 2,6035 g Lipoidextrakt auf 200 cm aufgefüllt, nach Neumann verascht, je 100 ccm verbrauchten 7,0 und 7,1, im Mittel 7,1 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,003997 g P.

Gefunden: In 2,6035 g Lipoidextrakt 0,008 g ätherlöslicher P.

Hieraus berechnet: 0,31 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,24 pCt. in der Trockensubstanz.

Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 8,073 pCt. im Lipoidextrakt und
6,25 pCt. in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht: 41,05 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

41,05 g feuchter Substanz entsprechen 11,25 g lufttrockner Substanz.

Angewandt: 1,0 g lufttrockner Substanz.

Gefunden: 0,9378 g.

Hieraus berechnet: 25,1 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub 1. getrockneten 0,9378 g kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 18,6 und 18,8, im Mittel 18,7 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0524 g N.

Gefunden: 0,1048 g N.

Hieraus berechnet: 10,92 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 15,49 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 0,6364 g Substanz auf 100 ccm aufgefüllt.

Angewandt: 25 ccm = 0,1591 g Substanz verbrauchten 0,6 und 0,5, im Mittel 0,6 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0017 g N.

Gefunden: 1,06 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,74 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 6,84 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.

Gefunden: a) 0,2416 g Petrolätherextrakt, b) 0,2451 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0178 g Unverseifbares, b) 0,0202 g Unverseifbares.
a) 0,2238 g Fettsäuren, b) 0,2249 g Fettsäuren.

Im Mittel: 0,2244 g Fettsäuren und 0,019 g Unverseifbares.

Hieraus berechnet: 23,93 pCt. Fettsäuren und 2,01 pCt. Unverseifbares, entsprechend 25,94 pCt. Petrolätherextrakt.



Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 5,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,588 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 33,87 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz. Diese 1,588 g Lipoidextrakt wurden mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 14,9 und 15,1, im Mittel 15,0 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,08445 g P.
Gefunden: In 1,588 g Trockensubstanz 0,0169 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,06 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,36 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 27,60 pCt. im Lipoidextrakt und
9,38 pCt. in der Trockensubstanz.

Nieren.

Rohgewicht: 51,2 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

51,2 g feuchter Substanz entsprechen 13,85 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,9394 g. b) 0,9372 g.
Im Mittel: 0,9389 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 25,38 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Angewandt: Die sub 1 getrockneten 0,9383 g, kjeldahlisiert, verbrauchten 20,8 und 20,7, im Mittel 20,8 ccm $^1/_5$-Normalschwefelsäure, entsprechend 0,0582 g N.
Gefunden: In 0,9383 g Trockensubstanz 0,1164 g N.
Hieraus berechnet: 12,41 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 15,68 pCt.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 7,7875 g Substanz auf 150 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,5575 g Substanz verbrauchten 3,3 und 3,3, im Mittel 3,3 cm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0092 g N.
Gefunden: 0,59 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,47 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 3,76 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,177 g Petrolätherextrakt, b) 0,1756 g Petrolätherextrakt.
a) 0,041 g Unverseifbares, b) 0,0382 g Unverseifbares.
a) 0,136 g Fettsäuren, b) 0,1374 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,1367 g Fettsäuren und 0,0396 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 14,57 pCt. Fettsäuren, 4,52 pCt. Unverseifbares, 19,09 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 2,1692 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 23,12 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz. Diese 2,1692 g Lipoidextrakt auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 13,4 und 13,5, im Mittel 13,5 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,0076 g P.
Gefunden: In 2,1692 g Lipoidextrakt 0,0152 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,69 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,16 pCt. in der Trockensubstanz.
Der Lecithingehalt berechnet sich wie folgt: 17,97 pCt. im Lipoidextrakt und
1,17 pCt. in der Trockensubstanz.

Zweiter Hund mit Oleum pulegii vergiftet.

Gewicht 7,2 kg. Hb. 90 pCt. E. 5700000.

Am 10. 7. 1911 2 ccm Oleum pulegii.
Am 14. 7. Hb. 60 pCt. E. 3200000. 3 ccm Oleum pulegii.
Am 19. 7. Hb. E. 2900000. Hb. 51 pCt.



Da das Blut wenig verändert schien, wurden dem Tier nochmals 2 ccm injiziert. Am 22. 7. wurde das kurz vorher noch muntere Tier tot im Käfig aufgefunden. Die Leber sah makroskopisch schon verfettet aus und bot das Bild einer centralen Fettleber. Die Niere zeigte in den Tubuli recti Verfettung in den Harnkanälchen.

Leber.

Rohgewicht: 551,0 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

551,0 g an der Luft getrocknet entsprechen 145,2 g lufttrockner Substanz.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,7658 g, b) 0,7688 g.
Im Mittel: 0,7673 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 20,22 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 4,8964 g extrahierter Substanz auf 200 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,6121 g Substanz verbrauchten 27,7 und 27,8, im Mittel 27,8 ccm $^1/_5$-Normal Schwefelsäure entsprechend 0,0778 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 1,2241 g Substanz verbrauchten 4,4 und 4,3, im Mittel 4,4 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0123 g N.
Gefunden: 12,72 pCt. Gesamt-N, 1,01 pCt. Amid-N und 7,81 pCt. Amid-N im Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 2,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,6532 g Petrolätherextrakt, b) 0,6571 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0446 g Unverseifbares, b) 0,0462 g Unverseifbares.
a) 0,6086 g Fettsäuren, b) 0,6109 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,6098 g Fettsäuren und 0,0454 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 39,74 pCt. Fettsäuren und 2,96 pCt. Unverseifbares entsprechend 42,70 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 25,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 9,0939 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 47,41 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 9,0939 g Lipoidextrakt mit Aether auf 500 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 6,0 und 6,1, im Mittel 6,1 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge entsprechend 0,003434 g P.
Gefunden: In 9,0939 g Lipoidextrakt 0,0172 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,19 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,09 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 4,95 pCt. im Lipoidextrakt und
2,34 pCt. in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht: 50,3 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

50,3 g feuchter Substanz entsprechen 14,69 g lufttrockner Substanz.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,8270 g, b) 0,8242 g.
Im Mittel: 0,8256 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 24,08 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub a) getrockneten 0,8256 g Substanz kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 17,3 und 17,5, im Mittel 17,4 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0487 g N.

Gefunden: 0,0974 g N.
Hieraus berechnet: 11,9 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 16,23 pCt. N.



Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 7,7015 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,5403 g Substanz verbrauchten 4,3 und 4,4, im Mittel 4,4 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0123 g N.
Gefunden: 0,80 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,58 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 4,93 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,1923 g Petrolätherextrakt, b) 0,1951 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0094 g Unverseifbares, b) 0,0106 g Unverseifbares.
a) 0,1829 g Fettsäuren, b) 0,1845 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,1837 g Fettsäuren und 0,01 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 22,3 pCt. Fettsäuren und 1,21 pCt. Unverseifbares entsprechend 23,51 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewaudt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 2,5064 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 30,35 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 2,5064 g Lipoidextrakt mit Aether auf 300 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 14,8 und 14,9, im Mittel 14,9 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge entsprechend 0,008389 g P.
Gefunden: In 2,5064 g Lipoidextrakt 0,2546 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,02 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,31 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 26,56 pCt. im Lipoidextrakt und
8,07 pCt in der Trockensubstanz.

Nieren.

Rohgewicht: 49,6 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

49,6 g feuchter Substanz entsprechen 14,15 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,8218 g, b) 0,8194 g.
Im Mittel: 0,8206 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 23,40 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub a) getrockneten 0,8206 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 17,0 und 17,1, im Mittel 17,1 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,04788 g N.
Gefunden: 0,0958 g N.
Hieraus berechnet: 11,68 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 16,65 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 6,7798 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,355 g Substanz verbrauchten 3,6 und 3,6, im Mittel 3,6 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0101 g N.
Gefunden: 0,7 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,52 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 4,45 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,2281 g Petrolätherextrakt, b) 0,2265 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0352 g Unverseifbares, b) 0,0331 g Unverseifbares.
a) 0,1929 g Fettsäuren, b) 0,1934 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,1932 g Fettsäuren und 0,0342 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 23,54 pCt. Fettsäuren und 4,17 pCt. Unverseifbares, entsprechend 27,71 pCt. Petrolätherextrakt.



Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 2,3891 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 29,12 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 2,3891 g mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 12,3 und 12,3, im Mittel 12,3 ccm 1/2-Normal-Natronlauge entsprechend 0,006925 g P.
Gefunden: In 2,3891 g Lipoidextrakt 0,0139 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,58 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,17 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 4,43 pCt. in der Trockensubstanz und 15,1 pCt. im Lipoidextrakt.

Erster Pyrodinhund.

Gewicht: 8,5 kg. E. 6 800 000. Hb. 98 pCt.

Am 7., 11. und 12. 11. 1911 0,02 g Pyrodin subcutan.
Am 4., 14. und 19. 12. 0,04 g Pyrodin. E. 2 100 000. Hb. 40 pCt.
Am 22. 12. 0,4 g Pyrodin.
Desgleichen am 28. und 30. 12. 0,04 g Pyrodin.
Am 5., 10. und 14. 1. 0,1 g Pyrodin.
Am 16. 1. E. 1 200 000. Hb. 19 pCt.

Mikroskopisch Erythroblasten, zerfallene rote Blutkörperchen, Leber in geringem Grade verfettet, die Verfettung geht meist von periportalen Gefässen aus.

Nieren nicht verfettet. Follikuläre Milzhyperplasie.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

252,0 g feuchter Substanz entsprechen 48,61 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: a) 1,6 g lufttrockner Substanz, b) 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 1,4346 g, b) 0,8951 g.
Hieraus berechnet: Im Mittel 17,28 pCt. Trockensubstanz.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 20,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,8112 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 4,53 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,8112 g auf 200 ccm aufgefüllt, verbrauchten 7,4 und 7,6 im Mittel 7,5 ccm 1/2-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,004223 g P.
Gefunden: In 0,8112 g Lipoidextrakt 0,0084 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,04 pCt. ätherlöslicher P. im Lipoidextrakt und 0,047 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 27,08 pCt. ätherlöslicher P. im Lipoidextrakt und 1,224 pCt. in der Trockensubstanz.

Leber.

Rohgewicht: 175,3 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

175,3 g an der Luft getrocknet entsprechen 64,22 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: a) 1,22 g lufttrockner Substanz, b) 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,9065 g, b) 0,770 g.
Hieraus berechnet im Mittel: 27,74 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 8,5287 g extrahierter Substanz auf 300 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,7107 g Substanz verbrauchten 33,4 und 33,5, im Mittel 33,5 ccm 1/5 Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0938 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 1,4214 g Substanz verbrauchten 3,9 und 4,0, im Mittel 4,0 ccm 1/5-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,0112 g N.
Gefunden: 13,20 pCt. Gesamt-N., 0,79 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,56 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 5,97 pCt. des Gesamt-N.
Hieraus berechnet: 9,35 „ in der fetthaltigen Trockensubstanz.



Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,1982 g Petrolätherextrakt, b) 0,1949 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0273 g Unverseifbares, b) 0,0251 g Unverseifbares.
a) 0,1709 g Fettsäuren, b) 0,1698 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,1704 g Fettsäuren und 0,0262 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 23,03 pCt. Fettsäuren,
3,46 „ Unverseifbares,
26,49 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 25,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 4,8415 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 27,4 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 4,8415 g im Aether gelöst, auf 300 ccm aufgefüllt, je 150 ccm verbrauchten 38,4 und 38,6, im Mittel 38,5 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,02168 g P.
Gefunden: In 4,8415 g Lipoidextrakt 0,0434 g ätherlöslichen P.
Hieraus berechnet: 0,9 pCt. ätherlöslicher P. im Lipoidextrakt und 0,24 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 6,25 pCt. in der Trockensubstanz und
23,44 „ im Lipoidextrakt.

Herz.

Rohgewicht: 40,1 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

40,1 g feuchter Substanz entsprechen 10,56 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: a) 1,0 g lufttrockner Substanz, b) 0,56 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,7180 g Trockensubstanz, b) 0,3919 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet im Mittel: 18,68 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub 1) getrockneten 0,718 g Trockensubstanz, kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 14,9 und 15,1, im Mittel 15,0 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,042 g N.
Gefunden: In 0,7180 g Trockensubstanz 0,084 g N.
Hieraus berechnet: 11,7 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 14,72 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 5,2769 g Substanz auf 300 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,8794 g Substanz verbrauchten 2,7 und 2,9, im Mittel 2,8 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0084 g N.
Gefunden: 0,89 pCt. Amid-N. in der fettfreien und 0,71 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 6,05 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,1274 g Petrolätherextrakt, 0,0109 g Unverseifbares, 0,1165 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 16,23 pCt. Fettsäuren,
1,52 „ Unverseifbares,
17,75 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 8,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,1391 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 13,83 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,1391 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 14,9 und 14,8, im Mittel 14,9 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00839 g P.
Gefunden: In 1,1391 g Lipoidextrakt 0,0168 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,475 pCt. ätherlöslicher P. in dem Lipoidextrakt und 0,29 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 38,41 pCt. im Lipoidextrakt und
7,55 „ in der Trockensubstanz.



Nieren.

Rohgewicht: 32,2 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

32,2 g feuchter Substanz entsprechen 11,05 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: 1,5 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,1623 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 21,84 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Diese 1,1623 g Trockensubstanz, kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 24,1 und 24,3, im Mittel 24,2 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0678 g N.
Gefunden: 0,1316 g N.
Hieraus berechnet: 11,66 pCt. N, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 15,02 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 5,1436 g Substanz auf 300 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,8572 g Substanz verbrauchten 2,2 und 2,3, im Mittel 2,3 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,00644 g N.
Gefunden: 0,75 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,58 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 4,99 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: 1,5 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,2244 g Petrolätherextrakt,
0,0528 g Unverseifbares,
0,1716 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 14,76 pCt. Fettsäuren und 4,54 pCt. Unverseifbares, entsprechend 19,30 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 8,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,1392 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 18,38 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Die 1,1392 g Lipoidextrakt auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 19,0 und 19,2, im Mittel 19,1 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,01075 g P.
Gefunden: In 1,1392 g Lipoidextrakt 0,0215 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,89 pCt. ätherlöslicher P. im Lipoidextrakt und 0,35 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 42,22 pCt. im Lipoidextrakt und
9,12 „ in der Trockensubstanz.

Zweiter Pyrodinhund.

Gewicht: 7,5 kg. E. 6 200 000. Hb. 85 pCt.

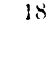
Am 7. und 11. 12. 1911 0,02 g Pyrodin. Hb. 78 pCt. E. 4 100 000.
Am 14. 12. 0,04 g Pyrodin.
Am 19. 12. E. 3 800 000. Hb. 70 pCt.
Am 22. und 28. 12. 0,05 g Pyrodin; an letzterem Tage Hb. 65 pCt.
Am 30. 12. 0,05 g Pyrodin.
Am 5. 1. 1912 0,05 g Pyrodin.
Am 14. 1. 0,1 g Pyrodin subcutan.

Mikroskopischer Befund ähnlich wie im vorhergehenden Versuch. Keine Verfettung.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: a) 5,96 g feuchter Substanz, b) 8,06 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 0,7472 g Trockensubstanz, b) 1,0037 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: Im Mittel 12,49 pCt. Trockensubstanz.





Phosphatidbestimmung.

151,5 g feuchter Substanz, an der Luft getrocknet, gaben 26,61 g lufttrockner Substanz.

Angewandt: 20,0 g luftrockner Substanz.
Gefunden: 0,7112 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 5,02 pCt. Lipoidextrakt.
Diese 0,7112 g Lipoidextrakt auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 2,7 und 2,8, im Mittel 2,8 ccm $\frac{1}{2}$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,001576 g P.
Gefunden: In 0,7112 g Lipoidextrakt 0,0032 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,44 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt, sowie 0,023 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 0,56 pCt. in der Trockensubstanz und 11,75 pCt. im Lipoidextrakt.

Leber.

Rohgewicht: 195,4 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

195,4 g feuchter Substanz entsprechen 57,21 g lufttrockner Substanz.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,9178 g, b) 0,9133 g.
Im Mittel: 0,9156 g.
Hieraus berechnet: 26,81 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub a) getrockneten 0,9156 g Trockensubstanz, kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 20,5 und 20,3, im Mittel 20,4 ccm $\frac{1}{5}$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0571 g N.

Gefunden: 0,1142 g N.
Hieraus berechnet: 12,47 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 16,92 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 8,4199 g Substanz auf 400 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,0525 g Substanz verbrauchten 3,3 und 3,2, im Mittel 3,3 ccm $\frac{1}{5}$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0092 g N.
Gefunden: 0,88 pCt. Amid-N in der fettfreien und
0,65 „ in der fetthaltigen Substanz =
5,20 „ des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 2,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,2935 g Petrolätherextrakt, b) 0,2971 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0298 g Unverseifbares, b) 0,0316 g Unverseifbares.
a) 0,2637 g Fettsäuren, b) 0,2655 g Fettsäuren.
Gefunden im Mittel: 0,2646 g Fettsäuren und 0,0307 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 14,48 pCt. Fettsäuren und 1,68 pCt. Unverseifbares, entsprechend 16,08 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 25,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 4,6822 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 20,46 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 4,6822 g auf 200 ccm mit Aether aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 16,7 und 16,5, im Mittel 16,6 ccm $\frac{1}{2}$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,009346 g P.
Gefunden: 0,0162 g P (ätherlöslich).
Hieraus berechnet: 0,4 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,082 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 10,42 pCt. im Lipoidextrakt und 2,14 pCt. in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht: 35,3 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

35,3 g feuchter Substanz entsprechen 10,21 g lufttrockner Substanz.

Angewandt: 1,21 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,0646 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 25,44 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolisyert: 3,9816 g extrahierter Substanz auf 500 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,1991 g Substanz verbrauchten 10,4 und 10,5, im Mittel 10,5 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0294 g N.

Amid-N.

Angewandt: 100 ccm = 0,7963 g Substanz verbrauchten 2,4 und 2,5, im Mittel 2,5 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,007 g N.
Gefunden: 14,77 pCt. N, auf fetthaltige berechnet 11,48 pCt. N.
0,88 pCt. Amid-N in der fettfreien und
0,68 „ in der fetthaltigen Substanz = 5,93 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,1826 g Petrolätherextrakt, b) 0,1839 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0193 g Unverseifbares, b) 0,0218 g Unverseifbares.
a) 0,1633 g Fettsäuren, b) 0,1621 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,1627 g Fettsäuren und 0,0206 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 18,5 pCt. Fettsäuren und 2,34 pCt. Unverseifbares, entsprechend 20,84 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 5,8 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,0608 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 20,794 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,0608 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, verbrauchten 12,2 und 12,3, im Mittel 12,3 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,006925 g P.
Gefunden: 0,0139 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,31 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,27 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 34,11 pCt. im Lipoidextrakt und
7,01 pCt. in der Trockensubstanz.

Nieren.

Rohgewicht: 30,3 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

30,3 g feuchter Substanz entsprechen 8,62 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: 1,62 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,357 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 23,83 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub a) getrockneten 1,357 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 27,1 und 27,3, im Mittel 27,2 ccm $^1/_5$-Normalsäure, entsprechend 0,0762 g N.
Gefunden: 0,1524 g N.
Hieraus berechnet: 11,23 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 14,55 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 2,7615 g Substanz auf 200 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,6904 g Substanz verbrauchten 1,4 und 1,4, im Mittel 1,4 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0039 g N.
Gefunden: 0,59 pCt. Amid-N in der fettfreien Substanz und
0,44 „ in der fetthaltigen Substanz =
3,92 „ des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,1653 g Petrolätherextrakt, b) 0,1685 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0302 g Unverseifbares, b) 0,0321 g Unverseifbares.
a) 0,1351 g Fettsäuren, b) 0,1364 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,1358 g Fettsäuren und 0,0312 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 16,21 pCt. Fettsäuren,
3,72 „ Unverseifbares,
19,03 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 3,40 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,8033 g Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 28,65 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 0,8033 g Lipoidextrakt auf 200 ccm mit Aether aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 7,6 und 7,8, im Mittel 7,7 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,004335 g P.

Gefunden: In 0,8033 g Lipoidextrakt 0,0088 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,1 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,31 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 28,65 pCt. im Lipoidextrakt und
8,07 pCt. in der Trockensubstanz.

Erster Toluylendiaminhund.

Gewicht 7 kg. Hb. 84 pCt. E. 5400000.

Am 12. 4. 12: 0,25 g Toluylendiamin subcutan. Desgleichen am 15., 18., 22. 4. 12.
Am 25. 4. 12: 0,5 g Toluylendiamin. Desgleichen am 28. 4. 12.
Am 1., 3., 4., 5. und 6. 5.: je 1 g Tluylendiamin.
Am 22. 5.: Hb. 65 pCt. E. 4100000.
Am 3. 6.: Hb. 35 pCt. E. 2500000.
Am 6. 6.: 1 g Toluylendiamin verabfolgt.

Am 8. 6.: Moribund aufgefunden; sofort getötet. Leber etwas vergrössert, von gelblicher Farbe; Gallenblase prall mit dunkelgrüner Galle gefüllt. Mikroskopisch zeigen nur einzelne Zellen Fetttröpfchen eingelagert. Auch in der Niere nur geringe Fettablagerungen der Tubuli recti.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: a) 5,42 g feuchter Substanz, b) 4,6 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 0,6978 g Trockensubstanz, b) 0,5867 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 12,81 pCt. Trockensubstanz.

Phosphatidbestimmung.

Von 115,5 g feuchter Substanz verbleiben nach Lufttrocknung 22,25 g lufttrockener Substanz.

Angewandt: 20 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,5988 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 5,5 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 0,5988 g mit Aether auf 100 ccm aufgefüllt, je 50 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 7,3 ccm und 7,4 ccm, im Mittel 7,4 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,004166 g P.

Gefunden: 0,0084 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,4 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,063 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 36,46 pCt. im Lipoidextrakt und
1,64 „ in der Trockensubstanz.

Leber.

Rohgewicht: 102,3 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

80,0 g feuchter Substanz entsprechen 22,83 g Trockensubstanz.
Angewandt: Je 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,9278 g Trockensubstanz, b) 0,9235 g Trockensubstanz.
Im Mittel: 0,9257 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 26,43 g Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Diese sub a) getrockneten 0,9257 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 20,3 ccm und 20,4 ccm, im Mittel 20,4 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0571 g N.

Hieraus berechnet: 12,34 pCt. N, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 16,54 pCt. N.



Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 6,5184 g Substanz auf 300 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,0864 g Substanz verbrauchten 2,8 ccm und 2,8 ccm, im Mittel 2,8 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0078 g N.
Gefunden: 0,72 pCt. Amid-N in der fettfreien Substanz und
0,54 „ „ in der fetthaltigen Substanz = 4,35 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,1888 g Petrolätherextrakt, b) 0,1914 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0372 g Unverseifbares, b) 0,0361 g Unverseifbares.
a) 0,1516 g Fettsäuren, b) 0,1553 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,0367 g Unverseifbares und 0,1901 g Petrolätherextrakt.
Hieraus berechnet: 20,55 pCt. Fettsäuren und 3,7 pCt. Unverseifbares, entsprechend
24,25 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 1,8969 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 20,49 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,8969 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 21,7 ccm und 21,8 ccm, im Mittel 21,8 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,001227 g P.
Gefunden: 0,0025 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,13 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,027 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 3,43 pCt. im Lipoidextrakt und
0,7 „ in der Trockensubstanz.

Herz.

Bestimmung der Trockensubstanz.

31,3 g feuchter Substanz entsprechen 7,41 g lufttrockener Substanz.
Angewandt: 0,41 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,3954 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 22,34 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Diese 0,3954 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, auf 100 ccm aufgefüllt, verbrauchten 16,8 ccm und 16,8 ccm, im Mittel 16,8 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0474 g N.
Hieraus berechnet: 11,9 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 15,18 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 3,4397 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,688 g Substanz verbrauchten 2,1 ccm und 2,0 ccm, im Mittel 2,1 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0059 g N.
Gefunden: 0,85 pCt. Amid-N in der fettfreien und
0,67 „ in der fetthaltigen Substanz = 5,6 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,1694 g Petrolätherextrakt, b) 0,1731 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0201 g Unverseifbares, b) 0,0211 g Unverseifbares.
a) 0,1493 g Fettsäuren, b) 0,152 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 15,97 pCt. Fettsäuren und 2,18 pCt. Unverseifbares, entsprechend
18,15 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 5,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,8655 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 18,35 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,8655 g Lipoidextrakt, mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 16,3 ccm und 16,4 ccm, im Mittel 16,4 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,009233 g P.
Gefunden: 0,0181 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,39 pCt. ätherlöslicher P in der Trockensubstanz und
2,14 „ im Lipoidextrakt.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 55,73 pCt. im Lipoidextrakt und
0,39 „ in der Trockensubstanz.



Nieren.

Rohgewicht: 22,9 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

22,9 g feuchter Substanz entsprechen 5,01 g lufttrockener Substanz.
Angewandt: 0,5 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,4839 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 21,13 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub 1) getrockneten 0,4829 g Trockensubstanz angewandt, kjeldahlisiert, verbrauchten 17,6 ccm und 17,6 ccm, im Mittel 17,6 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,04928 g N.
Hieraus berechnet: 10,19 pCt. in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 14,18 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 2,4988 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,4988 g Substanz verbrauchten 1,8 ccm und 1,6 ccm, im Mittel 1,7 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0048 g N.
Gefunden: 0,95 pCt. Amid-N in der fettfreien Substanz und
0,66 „ in der fetthaltigen = 6,70 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: 0,5 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,1188 g Petrolätherextrakt,
0,0181 g Unverseifbares,
0,1007 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 20,81 pCt. Fettsäuren,
3,76 „ Unverseifbares,
24,57 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 4,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,8829 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 22,81 pCt. Lipoidextrakt.
Diese 0,8829 g Lipoidextrakt mit Aether auf 300 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 12,9 ccm und 13,0 ccm, im Mittel 13,0 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,007319 g P.
Gefunden: 0,0146 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,65 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,38 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 42,97 pCt. im Lipoidextrakt und
9,89 „ in der Trockensubstanz.

Zweiter Toluylendiaminhund.

Gewicht 8 kg. E. 7380000. Hb. 95 pCt.

Am 15., 18. und 22. 5. 1912 0,25 g Toluylendiamin. Hb. 70 pCt.
Am 28. 5. und am 1. 6. 0,5 g Toluylendiamin.
Am 3. 6. Hb. 60 pCt.
Am 6. und 8. 6. 0,5 g Toluylendiamin.

Das Tier, welches am 7. 6. noch munter war und morgens noch gut gefressen hatte, starb nachmittags.

Section: Leber nicht verfettet. Das Nierenepithel zeigte dagegen Fettinfiltration der Tubuli recti.

Leber.

Bestimmung der Trockensubstanz.

212,3 g feuchter Substanz entsprechend 44,84 g lufttrockener Substanz.
Angewandt: Je 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,8855 g Trockensubstanz, b) 0,884 g Trockensubstanz.
Im Mittel: 0,8848 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 18,69 pCt. Trockensubstanz.



N-Bestimmung.

Diese sub a getrockneten 0,8848 g kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 19,4 ccm und 19,5 ccm, im Mittel 19,5 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0546 g N.

Gefunden: In 0,8848 g Trockensubstanz 0,1092 g N.

Hieraus berechnet: 12,34 pCt. N in der Trockensubstanz, auf fettfreie Trockensubstanz berechnet 14,14 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 4,5657 g Substanz auf 200 ccm aufgefüllt.

Angewandt: 50 ccm = 1,1216 g Substanz verbrauchten 3,2 ccm und 3,3 ccm, im Mittel 3,3 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0092 g N.

Gefunden: 0,81 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,71 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 5,73 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Je 1,0 g lufttrockener Substanz.

Gefunden: a) 0,0983 g Petrolätherextrakt, b) 0,1015 g Petrolextrakt.
a) 0,0087 g Unverseifbares, b) 0,0107 g Unverseifbares.
a) 0,0896 g Fettsäuren, b) 0,0908 g Fettsäuren.

Gefunden im Mittel: 0,8848 g Trockensubstanz, 0,0902 g Fettsäuren und 0,0097 g Unverseifbares.

Hieraus berechnet: 10,19 pCt. Fettsäuren und 1,1 pCt. Unverseifbares entsprechend 11,29 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt; 10,0 g lufttrockener Substanz.

Gefunden: 1,0361 g Lipoidextrakt.

Hieraus berechnet: 11,71 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 1,0361 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 11,4 ccm und 11,5 ccm, im Mittel 11,5 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,006475 g P.

Gefunden: 0,0135 g ätherlöslicher P.

Hieraus berechnet: 1,26 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,15 pCt. in der Trockensubstanz.

Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 32,81 pCt. im Lipoidextrakt und
3,91 „ in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht: 40,2 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

40,2 g feuchter Substanz entsprechen 8,05 g lufttrockener Substanz.

Angewandt: 1,0 g lufttrockner Substanz.

Gefunden: 0,9806 g Trockensubstanz.

Hieraus berechnet: 19,64 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 3,3504 g extrahierter Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,335 g Substanz verbrauchten 16,9 ccm und 17,0 ccm, im Mittel 17,0 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0476 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 0,62 g Substanz verbrauchten 1,8 ccm und 1,9 ccm, im Mittel 1,9 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0053 g N.

Gefunden: 14,21 pCt. Gesamt-N, 0,8 pCt. Amid-N und 5,63 pCt. Amid-N im Gesamt-N, auf die fetthaltige Trockensubstanz berechnet 11,32 pCt. Gesamt-N und 0,64 pCt. Amid-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockener Substanz.

Gefunden: a) 0,1214 g Petrolätherextrakt, b) 0,1254 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0099 g Unverseifbares, b) 0,0118 g Unverseifbares.
a) 0,1115 g Fettsäuren, b) 0,1136 g Fettsäuren.

Im Mittel gefunden: 0,1126 g Fettsäuren und 0,0109 g Unverseifbares in 0,9806 g Trockensubstanz.

Hieraus berechnet: 11,55 pCt. Fettsäuren und 1,11 pCt. Unverseifbares, entsprechend 12,66 „ Petrolätherextrakt.



Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 5,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,6357 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 12,97 pCt. Lipoidextrakt.

Diese 0,6357 g Lipoidextrakt auf 200 ccm mit Aether aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 13,6 ccm und 13,7 ccm, im Mittel 13,7 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,007713 g P.

Gefunden: 0,0154 g ätherlöslicher P in der Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 2,42 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,31 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 63,02 pCt. im Lipoidextrakt und
8,07 „ in der Trockensubstanz.

Nieren.

Rohgewicht: 35,5 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

35,5 g feuchter Substanz entsprechen 6,21 g lufttrockener Substanz.
Angewandt: 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,9683 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 16,94 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmmung.

Angewandt: Die sub 1 getrockneten 0,9683 g Trockensubstanz, kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 18,0 ccm und 18,1 ccm, im Mittel 18,1 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0507 g N.
Gefunden: 0,1014 g N.
Hieraus berechnet: 10,47 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 14,47 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 2,6651 g Substanz auf 100 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 25 ccm = 0,6662 g Substanz verbrauchten 1,9 ccm und 2,0 ccm, im Mittel 2,0 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0056 g N.
Gefunden: 0,84 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,61 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 5,80 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung,

Angewandt: 1,2 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,2854 g Petrolätherextrakt.
0,0198 g Unverseifbares.
0,2656 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 22,86 pCt. Fettsäuren und 1,70 pCt. Unverseifbares.
Somit: 24,56 „ Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 4,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,7344 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 18,96 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 0,7344 g Lipoidextrakt auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 10,8 ccm und 10,7 ccm, im Mittel 10,8 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00608 g P.

Somit enthalten 0,7344 g Lipoidextrakt 0,012 g ätherlöslichen P.
Hieraus berechnet: 1,63 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,31 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 42,45 pCt. im Lipoidextrakt und
8,07 „ in der Trockensubstanz.

Dritter Toluylendiaminhund.

Gewicht 5,6 kg. Hb. 100 pCt. E. 7 200 000.

Am 21., 25., 28. u. 31. 5. 1912 . 0,1 g Toluylendiamin.
„ 2., 6., 7., 11., 14. 6. . . . 0,15 „ „
„ 17., 22., 25. 6. . . . . . 0,2 „ „
„ 1., 2., 3., 7. 7. . . . . 0,5 „ „
„ 31. 5. . . . . Hb. 74 pCt. E. 5 100 000.
„ 25. 6. . . . . Hb. 64 pCt.



Am 5. 7. Hb. 50 pCt. E. 3100000. Das Tier liegt schwer krank im Käfig und verweigert jegliche Nahrung. Es besteht kein deutlicher Ikterus.

Am. 7. 7. wurde das Tier tot im Käfig aufgefunden. Sektionsbefund: Leber ohne Fettablagerungen, lediglich in den Tubuli recti in der Niere.

Leber.

Rohgewicht: 256,4 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

256,4 feuchter Substanz entsprechen 54,72 g Trockensubstanz.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,9165 g, b) 0,9201 g.
Im Mittel: 0,9183 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 19,63 pCt. Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 2,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,2861 g Petrolätherextrakt, b) 0,2894 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0361 g Unverseifbares, b) 0,0375 g Unverseifbares.
a) 0,25 g Fettsäuren, b) 0,2519 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,251 g Fettsäuren und 0,0367 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 13,67 pCt. Fettsäuren und 2,0 pCt. Unverseifbares, entsprechend 15,67 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,5183 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 16,53 g Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,5183 g Lipoidextrakt auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 9,4 und 9,5, im Mittel 9,5 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge entsprechend 0,000535 g P.
Gefunden: 0,0011 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,91 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,015 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 23,75 pCt. im Lipoidextrakt und 0,39 pCt. in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht: 75,1 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: 75,0 g feuchter Substanz entsprechen 16,23 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,9254 g, b) 0,9296 g.
0,9275 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 20,07 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub a) getrockneten 0,9275 g Trockensubstanz kjehldalisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 19,9 und 20,0, im Mittel 20,0 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,056 g N.
Gefunden: In 0,9275 g Trockensubstanz 0,112 g N.
Hieraus berechnet: 12,08 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 13,91 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 7,5819 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 = 1,5164 g Substanz verbrauchten 4,5 und 4,5, im Mittel 4,5 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0126 g N.
Gefunden: 0,83 pCt. Amid-N in der fettfreien und 0,72 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 5,97 pCt. des Gesamt-N.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,7497 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 8,08 pCt. Lipoidextrakt.
Diese 0,7497 g Lipoidextrakt auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 15,8 und 15,9, im Mittel 15,9 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge entsprechend 0,008925 g P.
Gefunden: In 0,7497 g Trockensubstanz 0,0178 g ätherlöslicher P.



Fettbestimmung.

Je 1,0 lufttrockner Substanz.

Gefunden: a) 0,1062 g Petrolätherextrakt, b) 0,1082 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0374 g Unverseifbares, b) 0,042 g Unverseifbares.
a) 0,0688 g Fettsäuren, b) 0,0662 g Fettsäuren.

Gefunden im Mittel: 0,0671 g Fettsäuren und 0,0397 g Unverseifbares.

Hieraus berechnet: 11,52 pCt. Petrolätherextrakt, 7,24 pCt. Fettsäuren, 4,28 pCt. Unverseifbares.

Nieren.

Rohgewicht: 70,5 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

70,5 g feuchter Substanz entsprechen 14,73 g lufttrockner Substanz.

Angewandt: 1,0 g lufttrockner Substanz.

Gefunden: a) 0,9232 g, b) 0,9279 g.

Im Mittel: 0,9256 g Trockensubstanz.

Hieraus berechnet: 19,34 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 6,6716 g extrahierter Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,3336 g Substanz verbrauchten 15,8 und 15,9, im Mittel 15,9 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0445 g N.

Amid-N.

Angewandt: 50 ccm = 0,6672 g Substanz verbrauchten 2,0 und 2,2, im Mittel 2,1 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure entsprechend 0,0059 g N.

Gefunden: 13,34 pCt. Gesamt-N. 0,88 pCt. Amid-N und 6,60 pCt. Amid-N im Gesamt-N. Auf fetthaltige Trockensubstanz berechnet 11,06 pCt. Gesamt-N und 0,73 pCt. Amid-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.

Gefunden: a) 0,1379 g Petrolätherextrakt, b) 0,1435 g Petrolätherextrakt.
a) 0,019 g Unverseifbares, b) 0,0209 g Unverseifbares.
a) 0,1207 g Fettsäuren, b) 0,1226 g Fettsäuren.

Gefunden im Mittel: 0,1217 g Fettsäuren und 0,02 g Unverseifbares.

Hieraus berechnet: 13,15 pCt. Fettsäuren. 2,16 pCt. Unverseifbares, 15,31 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.

Gefunden: 1,5183 g Lipoidextrakt.

Hieraus berechnet: 16,41 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 1,5183 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 14,0 und 13,8, im Mittel 13,9 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge entsprechend 0,0078 g P.

Gefunden: In 1,5183 g Lipoidextrakt 0,0156 g ätherlöslicher P.

Hieraus berechnet: 1,03 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und 0,17 pCt. in der Trockensubstanz.

Auf Lecithin berechnet ergibt sich; 26,82 pCt. im Lipoidextrakt und
4,43 pCt. in der Trockensubstanz.

Hund mit 14tägigem Kulturfiltrat von Vibrio-Nasyk vergiftet.

Gewicht: 5,1 kg, E. 7 600 000.

Kultur von den Bakterien durch Filtration steril befreit. Mit physiologischer Kochsalzlösung auf 100 ccm aufgefüllt.



Am 14. 6. 1912 0,5 ccm Kulturfiltrat, da danach weder das Serum des Tieres weniger blutfarbstoffhaltig war noch Krankheitserscheinungen auftraten:

Am 17. 6. und 18. 6 täglich 1 ccm.

Am 19. 6.
Am 20. 6.
Am 21. 6.
Am 22. 6.
Am 23. 6.
Am 24. 6.
Am 25. 6.
Am 26. 6.
Am 27. 6. } täglich 5 ccm. Hb. 75 pCt. E. 3 900 000.

Kurze Zeit nach den letzten Injektionen zeigte sich, dass das Tier matt war und nicht mehr auf den Beinen stehen konnte.

28. 6. und 1. 7. bekam das Tier je 10 ccm von der Kulturflüssigkeit, da der Hämoglobingehalt nicht den Erwartungen entsprechend gesunken war. Nach diesen beiden Injektionen traten stärkere Krankheitserscheinungen auf, das Serum war schwach hämolytisch.

3. 7. wurde das Tier, das nicht frass, sehr matt und heruntergekommen war, sodass der Exitus befürchtet wurde, getötet.

Mikroskopisch zeigte sich Anisocytose und mässige Poikilocytose. Die inneren Organe liessen keine Verfettung erkennen.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: a) 5,88 g feuchter Substanz, b) 3,86 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 1,0077 g Trockensubstanz, b) 0,6566 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet im Mittel: 17,08 pCt. Trockensubstanz.

230,5 g feuchter Substanz an der Luft getrocknet entsprechen 87,31 g Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: 2,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,0498 g Petrolätherextrakt, b) 0,0521 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0133 g Unverseifbares, b) 0,0143 g Unverseifbares.
a) 0,0365 g Fettsäuren, b) 0,0378 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,0372 g Fettsäuren und 0,0138 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 4,13 pCt. Fettsäuren und 1,53 pCt. Unverseifbares, entsprechend 5,66 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,3242 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 7,19 pCt. Lipoidextrakt.

Diese 0,3242 g Lipoidextrakt auf 200 ccm mit Aether aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, je 100 ccm verbrauchten 5,3 und 5,5, im Mittel 5,4 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00304 g P.

Gefunden: 0,006 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,85 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,13 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 48,18 pCt. im Lipoidextrakt und 3,39 pCt. in der Trockensubstanz.

Leber.

Bestimmung der Trockensubstanz.

110,0 g feuchter Substanz entsprechen 34,05 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,9083 g Trockensubstanz, b) 0,9051 g Trockensubstanz.
Im Mittel: 0,9067 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 28,07 g Trockensubstanz.



N-Bestimmung.

Die sub 1) getrockneten 0,9067 g kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 16,6 und 16,7, im Mittel 16,7 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0468 g N.

Gefunden: In 0,9067 g Trockensubstanz 0,0936 g N.
Hieraus berechnet: 10,32 pCt. N in der Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 2,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,3352 g Petrolätherextrakt, b) 0,3317 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0361 g Unverseifbares, b) 0,0338 g Unverseifbares.
a) 0,2991 g Fettsäuren, b) 0,2979 g Fettsäuren.
Gefunden im Mittel: 0,2985 g Fettsäuren und 0,035 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 16,46 pCt. Fettsäuren und 1,93 pCt. Unverseifbares, entsprechend 18,39 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 1,8847 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 20,79 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,8847 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 12,0 ccm und 12,1 ccm, im Mittel 12,1 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,006812 g P.
Gefunden: 0,0136 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 0,72 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,15 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 18,75 pCt. Lipoidextrakt und
3,91 „ in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht: 40,1 g.

Bestimmung der Trockensubtanz.

40,1 g feuchter Substanz entsprechen 9,33 g lufttrockener Substanz.
Angewandt: 1,33 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 1,2231 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 21,40 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Diese 1,2231 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, auf 100 ccm aufgefüllt, je 50 ccm verbrauchten 24,2 ccm und 24,4 ccm, im Mittel 24,3 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,068 g N.
Gefunden: 0,1296 g N.
Hieraus berechnet: 10,6 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 16,96 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 4,318 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,8636 g Substanz verbrauchten 2,1 ccm und 2,1 ccm, im Mittel 2,1 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0059 g N.
Gefunden: 0,68 pCt. Amid-N in der fettfreien und
0,43 „ in der fetthaltigen Substanz = 4,61 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,307 g Petrolätherextrakt,
0,0223 g Unverseifbares,
0,2847 g Fettsäuren.
Hieraus berechnet: 30,96 pCt. Fettsäuren,
2,43 „ Unverseifbares,
33,39 „ Petrolätherextrakt.



Phosphatidbestimmung.

Angewandt: Die restlichen 6,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 1,7359 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 31,4 pCt. Lipoidextrakt.
Diese 1,7359 g Lipoidertrakt auf 200 ccm mit Aether aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 18,8 ccm und 18,9 ccm, im Mittel 18,9 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,01064 g P.
Gefunden: 0,0213 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,23 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,39 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 32,03 pCt. im Lipoidextrakt und
10,16 „ in der Trockensubstanz.

Nieren.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Rohgewicht 45,3 g feuchter Substanz entsprechen 10,22 g lufttrockener Substanz.
Angewandt: 1,221 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 1,1119 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 20,56 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Diese 1,1119 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, auf 150 ccm aufgefüllt, je 50 ccm verbrauchten 23,3 ccm und 23,5 ccm, im Mittel 23,4 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0655 g N.
Gefunden: 0,131 g N.
Hieraus berechnet: 11,78 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 14,83 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 5,0718 g Substanz auf 150 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 25 ccm = 0,5072 g Substanz verbrauchten 1,9 ccm und 2,0 ccm, im Mittel 2,0 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0056 g N.
Gefunden: 1,1 pCt. Amid-N in der fettfreien und
0,87 „ in der fetthaltigen Substanz = 7,42 pCt. des N-Gehaltes.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: a) 0,1803 g Petrolätherextrakt, b) 0,1769 g Petrolätherextrakt,
a) 0,0332 g Unverseifbares, b) 0,031 g Unverseifbares,
a) 0,1471 g Fettsäuren, b) 0,1459 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,1465 g Fettsäuren und 0,0321 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 16,07 pCt. Fettsäuren und 3,52 pCt. Unverseifbares, entsprechend 19,59 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 7,0 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 1,085 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 17,01 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 1,085 g Lipoidextrakt auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 12,3 ccm und 12,2 ccm, im Mittel 12,3 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,0069 g P.
Gefunden: 0,0138 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,27 pCt. ätherlöslicher P im Lipoidextrakt und
0,22 „ in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 33,07 pCt. im Lipoidextrakt und
5,73 „ in der Trockensubstanz.

Hund mit El-Tor-Bouillon vergiftet.

Gewicht: 7,9 kg. Hb. 95 pCt. E. 6 900 000.

Wie der obige mit einem auf 100 ccm aufgestellten Bouillonfiltrat behandelt.
Am 17. 6. 1912 0,5 ccm, am 18.—30. 6. je 5 ccm, am 1. und 3. 7. 10 ccm.
Die Erscheinungen, die dieses Tier bot, waren durchaus analoge wie bei den vorigen Tieren, nur trat die Schwäche früher ein und die Abmagerung war grösser.



Dementsprechend sank auch das Hämoglobin mehr, so dass trotz der anaphylaktischen Erscheinungen ein hoher Grad von Anämie erreicht wurde.

21. 6. Hg. 75 pCt. E. 2 800 000; 24. 6. Hb. 52 pCt. E. 2 400 000; 31. 6. Hb. 40 pCt. E. 1 470 000.

Die Niere zeigte deutliche Verfettung der tubuli recti.

Blut.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Angewandt: a) 7,63 g feuchter Substanz, b) 11,93 g feuchter Substanz.
Gefunden: a) 2,3106 g, b) 1,5370 g.
Hieraus berechnet: 20,14 und 19,37, im Mittel 19,76 pCt. Trockensubstanz.

199,5 g feuchter Substanz an der Luft getrocknet, entsprechen 43,21 g Trockensubstanz.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,0468 g Petrolätherextrakt, b) 0,0471 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0051 g Unverseifbares, b) 0,0063 g Unverseifbares.
a) 0,0417 g Fettsäuren, b) 0,0408 g Fettsäuren.
Gefunden im Mittel: 0,64 pCt. Unverseifbares und 4,69 pCt. Fettsäuren, entsprechend 5,33 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 0,4147 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 4,64 pCt. Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.
Diese 0,4147 g Lipoidextrakt auf 100 ccm aufgefüllt, je 50 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 11,2 und 11,4, im Mittel 11,3 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,00636 g P.
Gefunden: 0,0127 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 3,06 pCt. ätherlöslicher P. im Lipoidextrakt und 0,14 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 79,69 pCt. im Lipoidextrakt und 3,65 pCt. in der Trockensubstanz.

Leber.

Rohgewicht: 241,0 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

189,2 g feuchter Substanz entsprechen 51,59 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,912 g Trockensubstanz, b) 0,9158 g Trockensubstanz.
Im Mittel: 0,9139 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 24,91 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub 2) getrockneten 0,9139 g Trockensubstanz kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchten 18,0 und 17,9 im Mittel 18,0 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0524 g N.
Gefunden: 0,1024 g N.
Hieraus berechnet: 11,27 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 13,57 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 6,4173 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 1,2435 g Substanz verbrauchten 3,3 und 3,4, im Mittel 3,4 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0095 g N.
Gefunden: 0,74 pCt. N in der fettfreien und 0,61 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 5,45 pCt. des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,2204 g Petrolätherextrakt, b) 0,2176 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0092 g Unverseifbares, b) 0,0078 g Unverseifbares.
a) 0,2112 g Fettsäuren. b) 0,2098 g Fettsäuren.
Im Mittel: 0,2105 g Fettsäuren und 0,0085 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 23,03 pCt. Fettsäuren und 0,93 pCt. Unverseifbares, entsprechend 23,96 pCt. Petrolätherextrakt.



Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,9361 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 21,29 pCt. Lipoidextrakt.

Diese 1, 9361 g Lipoidextrakt auf 200 ccm mit Aether aufgefüllt, je 100 ccm verbrauchen 23,3 und 23,1, im Mittel 23,2 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,01285 g P.

Gefunden: 0,0257 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,33 pCt. ätherlöslicher P. im Lipoidextrakt und 0,2 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 35,45 pCt. im Lipoidextrakt und 7,29 pCt. in der Trockensubstanz.

Herz.

Rohgewicht: 60,4 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

60,4 g feuchter Substanz entsprechen 14,71 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,9366 g Trockensubstanz, b) 0,9394 g Trockensubstanz.
Im Mittel: 0,9380 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 22,84 pCt. Trockensubstanz.

N-Bestimmung.

Die sub a) getrockneten 0,9380 g Substanz kjeldahlisiert, auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 20,0 und 20.1, im Mittel 20,1 ccm $^1/_2$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0588 g N.

Gefunden: 0,1176 g N.
Hieraus berechnet: 12,53 pCt. N in der Trockensubstanz, berechnet auf fettfreie Trockensubstanz 16,61 pCt. N.

Amid-N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 3,7601 g Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.
Angewandt: 50 ccm = 0,752 g Substanz verbrauchten 1,9 und 2,0, im Mittel 2,0 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0056 g N.
Gefunden: 0,76 pCt. Amid-N in der fettfreien Substanz und 0,56 pCt. in der fetthaltigen Substanz = 46 pCt. N des Gesamt-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: a) 0,2054 g Petrolätherextrakt, b) 0,2009 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0194 g Unverseifbares, b) 0,0169 g Unverseifbares.
a) 0,186 g Fettsäuren, b) 0,184 g Fettsäuren.
Gefunden: 0,1950 g Fettsäuren und 0,0182 g Unverseifbares.
Hieraus berechnet: 19,72 pCt. Fettsäuren und 1,94 pCt. Unverseifbares, entsprechend 21,66 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 10,0 g lufttrockner Substanz.
Gefunden: 1,7398 g Lipoidextrakt.
Hieraus berechnet: 18,54 pCt Lipoidextrakt in der Trockensubstanz.

Diese 1,7398 g Lipoidextrakt mit Aether auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 24,0 und 24,1, im Mittel 24,1 ccm $^1/_2$-Natronlauge, entsprechend 0,01357 g P.

Gefunden: 0,0271 g ätherlöslicher P.
Hieraus berechnet: 1,56 pCt. ätherlöslicher P. im Lipoidextrakt und 0,29 pCt. in der Trockensubstanz.
Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 40,62 pCt. im Lipoidextrakt und 7,52 pCt. in der Trockensubstanz.

Nieren.

Rohgewicht: 45,2 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

45,2 g feuchter Substanz entsprechen 11,96 g lufttrockner Substanz.
Angewandt: 0,501 g lufttrockener Substanz.
Gefunden: 0,352 g Trockensubstanz.
Hieraus berechnet: 18,63 pCt. Trockensubstanz.



N-Bestimmung.

Hydrolysiert: 6,2806 g extrahierter Substanz auf 250 ccm aufgefüllt.

Gesamt-N.

Angewandt: 25 ccm = 0,6281 g Substanz verbrauchten 31,6 und 31,7, im Mittel 31,7 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0888 g N.

Amid-N.

50 ccm = 1,2561 g Substanz verbrauchten 3,2 und 3,3, im Mittel 3,3 ccm $^1/_5$-Normal-Schwefelsäure, entsprechend 0,0092 g N.

Gefunden: 14,13 pCt. Gesamt-N, 0,74 pCt. Amid-N und 5,23 pCt. Amid-N im Gesamt-N.

Berechnet auf fetthaltige Trockensubstanz: 10,35 pCt. Gesamt-N. und 0,54 pCt. Amid-N.

Fettbestimmung.

Angewandt: Je 1,0 g lufttrockner Substanz.

Gefunden: a) 0,1608 g Petrolätherextrakt, b) 0,1631 g Petrolätherextrakt.
a) 0,0066 g Unverseifbares, b) 0,0081 g Unverseifbares.
a) 0,1542 g Fettsäuren, b) 0,155 g Fettsäuren.

Im Mittel: 0,1546 g Fettsäuren und 0,0074 g Unverseifbares.

Hieraus berechnet: 21,96 pCt. Fettsäuren und 1,05 pCt. Unverseifbares, entsprechend 23,01 pCt. Petrolätherextrakt.

Phosphatidbestimmung.

Angewandt: 9,0 g lufttrockner Substanz.

Gefunden: 1,4912 g Lipoidextrakt.

Hieraus berechnet: 23,53 pCt. Petrolätherextrakt.

Diese 1,4912 g auf 200 ccm aufgefüllt, je 100 ccm nach Neumann verascht, verbrauchten 22,3 und 22,4, im Mittel 22,4 ccm $^1/_2$-Normal-Natronlauge, entsprechend 0,01261 g ätherlöslicher P.

Gefunden: 0,0252 g ätherlöslicher P.

Hieraus berechnet: 1,69 pCt. ätherlöslicher P. im Lipoidextrakt und 0,4 pCt. in der Trockensubstanz.

Auf Lecithin berechnet ergibt sich: 44,01 pCt. im Lipoidextrakt und 10,36 pCt. in der Trockensubstanz.



IX.

Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institut in Wien
(Vorstand: Hofrat Prof. Paltauf).

Ueber Immunisierung mit atoxischen Toxinen und mit übercompensierten Toxin-Antitoxinmischungen bei Diphtherie.

Von

Dr. **E. Löwenstein,**
Assistenten am Institut.

Da die Schutzimpfung mit vollgiftigen Toxinen eine Reihe von Schwierigkeiten bietet, so war es berechtigt nach Schutzimpfungsmethoden zu suchen, welche eine gefahrlose Impfung garantieren, und die Schutzimpfung auch beim Menschen gestatten. Von diesem Gesichtspunkte aus geleitet, muss also eine solche Vaccine zwei Cardinalforderungen entsprechen: 1. Die Vaccine muss völlig unschädlich sein, 2. auch kleinste und höchst empfindliche Tiere müssen sich durch eine einzige oder höchstens zwei Injectionen schützen lassen. Bereits im Jahre 1905 hat Verfasser diese Frage studiert und für dieses Problem das Tetanusgift ausgesucht, da dieses Toxin eine charakteristische Wirkung und eine enorme Giftigkeit für Mäuse und Meerschweinchen besitzt. Der Zweck der Arbeit war also, das Tetanusgift so zu verwenden, dass die giftigen Eigenschaften völlig verschwinden, jedoch die immunisatorischen in vollem Umfange erhalten bleiben. Gewiss hat es an Bemühungen in dieser Richtung nicht gefehlt. Ehrlich hatte schon durch die Feststellung der Tatsache, dass Toxicität und Antitoxinbindung beim Diphtheriegift nicht parallel gehen, den Weg gezeigt, auf welchem sich eine gefahrlose aktive Immunisierung durchführen lassen kann. Die Entdeckungen Ehrlichs beim Diphtheriegift wurden bald durch v. Behring erweitert in seinen Untersuchungen über den direkten und indirekten Giftwert des Tetanustoxins. In Gemeinschaft mit Kitashima und Ransom hat v. Behring eine grosse Zahl von löslichen und unlöslichen Mitteln der physikalischen Reagentien daraufhin untersucht, ob sie unter solchen Umständen einen bedeutenden modificierenden Einfluss ausüben, unter welchen Controll-Giftlösungen gar nicht oder nur in gewissem Masse verändert werden. „Unter Innehaltung besonderer Cautelen haben wir Säuren und Alkalien, die meisten der bekannten Desinfektionsmittel, Farbstoffe, Edelmetalle, tierisches Gewebe und Organteile geprüft. Wir haben aber nur sehr wenige Stoffe gefunden, welche Tetanusgiftlösungen innerhalb kurzer Zeit in beträchtlichem Grade so verändern, dass der direkte Giftwert für Mäuse vermindert wird, während der indirekte Giftwert mehr oder weniger voll-



ständig erhalten bleibt. Auch das Jodtrichlorid braucht immer noch eine für unsere Zwecke zu lange Zeit bis zum Eintritt der von uns beabsichtigten Giftmodifikation; die Concurrenz anderer Agentien konnte dabei nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Von in Wasser löslichen Mitteln zeigten sich manche, welchen wir eine stark abschwächende Wirkung zugetraut hätten, überraschenderweise als gute Conservierungsmittel, z. B. das Kalium hypermanganicum, das Quecksilberchlorid und namentlich die Pyrogallussäure. Ransom hat concentrierte Tetanusgiftlösungen mit 0,2 und 0,5 proc. Pyrogallussäure länger als ein Jahr aufbewahrt und danach den direkten Giftwert für Mäuse fast völlig unverändert gefunden, während die unter Toluol aufbewahrten Controlllösungen sehr stark modificiert waren. Andere lösliche Mittel, wie Hydrochinon und Resorcin setzten zwar sehr energisch den direkten Giftwert hinunter, verminderten aber auch in sehr bedeutendem Grade den indirekten Giftwert. Das können wir aber durch Erhitzen der Giftlösungen noch viel schneller erreichen."

Gegenüber chemischen Agentien erwies sich das Tetanusgift viel labiler als andere gut studierte Gifte. Während nach Dörr das Diphtherie- und Dysenterietoxin durch Mineralsäuren in atoxische Modifikationen übergeführt werden kann, die nach Neutralisierung wieder alle Characteristica des Diphtherie- bzw. Dysenterietoxins annehmen, wird das Tetanustoxin durch Säuren so weit abgebaut, dass eine Restitution des ursprünglichen Moleküls nach Aufhebung der Säurenwirkung nicht mehr eintritt. Es mussten also andere, schonendere Methoden ausfindig gemacht werden. Im Jahre 1902 hat Verfasser nun begonnen, die Versuche v. Behrings fortzusetzen. Ein Teil jener Versuche ist in der Arbeit über Katalasen in Bakterienfiltraten enthalten. In den dort beschriebenen Entgiftungsversuchen durch Superoxyde (Wasserstoff- und Calciumsuperoxyd) wurde gezeigt, dass durch nascierenden Sauerstoff das Tetanustoxin in allen seinen vier Funktionen, die uns bis jetzt bekannt sind, zerstört wird. Von dieser Componente, welche die nervösen Symptome auslöst, der Componente, welche die roten Blutkörperchen zerstört, aber auch von den antigenen Eigenschaften des Tetanustoxins, nämlich der Immunitätserzeugung einerseits und der Antitoxinbindung andererseits, war nach der Einwirkung der Superoxyde keine Spur mehr vorhanden. Auch bei anderen Versuchen, so mit Platinmohr, Zinnchlorid, ergaben sich Resultate, die mit denen Behrings völlig übereinstimmten. Es gelang in keinem einzigen Falle die immunisierende Componente bei völliger Entgiftung zu conservieren.

Die besten Resultate hat Ehrlich mittelst Schwefelkohlenstoff erzielt.

Auch die Versuche durch fraktionierte Erhitzung bis zu 65, 68, 70 °, wie es Carl Fraenkel bereits 1890 für das Diphtheriegift zuerst angegeben, führten nur zu einer starken Abschwächung des Diphtheriegiftes. Die Erhaltung der immunisierenden Componente beim Tetanusgift gelang mir auch dann nicht, als ich die Bouillonfiltrate mit Formalin auf 70 ° erhitzte. Dabei lag die Idee zugrunde, das Toxinmolekül gewissermassen in seiner Struktur zu fixieren, denn nach einer oft bestätigten Beobachtung Blums verlieren formalinhaltige Eiweisslösungen zum Teil ihre Gerinnbarkeit.



In den eine Fülle von Beobachtungen enthaltenden Arbeiten v. Behrings über den Tetanus ist schon auf die Bedeutung des Lichtes für den Entgiftungsprocess hingewiesen:

„Von besonderem Interesse ist die Tatsache, dass die Einwirkung des Tageslichtes und des direkten Sonnenlichtes zwar einen stark modificierenden Einfluss auf Tetanusgiftlösungen ausübt, aber in ganz anderer Weise als das Erhitzen auf 65° und darüber. Der indirekte Giftwert bleibt nach der Belichtung fast völlig erhalten, und die Abschwächung des direkten Giftwertes für Mäuse betrifft in erheblichem Grade nur den Wert für die tödliche Minimaldosis, nicht für die krankmachende Minimaldosis, so dass belichtete Tetanusgiftlösungen einen ausserordentlich hohen D-Wert bekommen, der bis über Hundert steigen kann. Bei geeigneten Versuchsanordnungen, deren Auffindung noch weiter von uns verfolgt wird, wird danach wahrscheinlich die Benützung der Lichtwirkung sich sehr gut für die schnelle Herstellung stark modificierter Tetanusgiftlösungen eignen."

v. Behring hat aber diesen Versuch dem Anscheine nach nie wieder aufgenommen. Die Richtigkeit dieser Vermutung v. Behrings konnte ich aber völlig unabhängig von ihm 5 Jahre später vollinhaltlich bestätigen. Im Januar 1904 hatte ich ein ausserordentlich wirksames Tetanustoxin, mit verschiedenen Desinficientien versetzt, in hellen Flaschen dem Tageslicht exponiert. Bei der Auswertung im August 1904 ergab sich, dass nur eine einzige Flasche ein völlig entgiftetes Toxin enthielt; hier war Formalin als Desinficiens angewendet worden und zwar so, dass das Toxin 2 pM. Formalin enthielt. Dieser Versuch wurde dann öfters wiederholt und es zeigte sich tatsächlich, dass das Tageslicht imstande ist, ein mit Formalin versetztes Tetanustoxin völlig zu entgiften. Allerdings waren zu dieser Entgiftung 9 Monate notwendig. Trotzdem erscheint die Zeit nicht zu lang, wenn man bedenkt, dass im vorliegenden Falle — die Flasche enthielt 200 ccm Toxin, das in der Verdünnung 1 : 32000 für 10 g Maus tödlich war — 6400000 tödliche Dosen für die Maus entgiftet worden sind. Dieses Toxin nun erwies sich bei seiner Prüfung zwar als völlig giftfrei, aber doch noch so weit erhalten, dass seine antigenen Eigenschaften völlig ungeschwächt geblieben waren. Denn der so erhaltene Impfstoff war sowohl imstande, noch Tetanus-Antitoxin von Pferden völlig zu binden, als bei Meerschweinchen und Mäusen eine nahezu absolute Immunität hervorzurufen.

Die nächsten Versuche mussten darauf gerichtet sein, das Tageslicht durch künstliches Licht zu ersetzen. Hier hat sich mir das Licht einer $^1/_4$ Ampère-Nernstlampe ausgezeichnet bewährt. Bestrahlte man 40 ccm des Formalintoxins durch 16 Tage so mit der Nernstlampe, dass die Temperatur nicht über 34° stieg, so erwies sich die Tetanus-Bouillon selbst in der Menge von 3 ccm für Mäuse und 5 ccm für Meerschweinchen völlig unschädlich. Die mit dieser Vaccine geimpften Mäuse und Meerschweinchen, insbesondere aber die letzteren, erwarben durch eine einzige Injection eine, man kann wohl sagen, praktisch unbegrenzte Immunität, die nach 10 Tagen in Erscheinung trat. Nach 10 Tagen vermochte die siebenfache tödliche Dosis Meerschweinchen nicht mehr zu töten. Nach



24 Tagen war der Höchstpunkt der Immunität erreicht, die Tiere vertrugen die 1000fache tödliche Dosis ohne Krankheitserscheinungen.

Sehr wichtig für die Verhältnisse in der Praxis war die Frage, ob sich die so erzielte Immunität auch gegen die Infection mit Bacillen bewährt. Sprach schon der obige Versuch einwandfrei dafür, so war es doch notwendig, auch eine Grenze der Immunität nach obenhin aufzusuchen.

Am 8. 9. 1908 geimpfte Meerschweinchen, welche 5 ccm der Vaccine 56 erhalten hatten, erhielten am 20. 11. 08 1 ccm der unfiltrierten und unverdünnten Tetanusbouillon eingespritzt. Während die Controlltiere nach 22 Stunden an schwerem Tetanus eingegangen waren, zeigten die Versuchstiere überhaupt keine Erscheinungen. Am 27. 11. 08 wurden drei Meerschweinchen mit einer anderen Vaccine geimpft, eines mit 7,0 ccm, die beiden anderen mit 5,0 ccm. Am 14. 12. erhielt das erste Tier 2,0 ccm der unfiltrierten und unverdünnten Tetanusbouillon, die anderen 1,0 bzw. 0,2 ccm.

Die Controlltiere 0,01 zeigten am 15. 12. Tetanus, 16. 12. † abends.
0,2 „ „ 15. 12. „ 16. 12. † morgens.
1,0 „ „ 15. 12. schwersten Tetanus, im Sterben.
2,0 „ „ 15. 12. im Sterben.

Die Versuchstiere zeigten bis zum 11. 2. 09 keinerlei Krankheitserscheinungen. In der injicieren Kulturbouillon fanden sich im Ausstrich zahlreiche Tetanusbacillen.

Dieser Versuchsausfall berechtigt wohl sicher zu der Behauptung, dass der erzielte Impfschutz praktisch als absolut bezeichnet werden kann.

Ueber die Dauer der Immunität besitze ich leider nur eine Versuchsreihe aus dem Jahre 1906.

Im Juli 1906 geimpfte Meerschweinchen besassen im Januar 1907 ihre volle Immunität nicht nur gegen Toxin, sondern direkt gegen Kulturbouilloninjection. Es ist aber mit Sicherheit aus den Erfahrungen bei anderen Schutzimpfungen anzunehmen, dass der so erzielte Impfschutz sich viel länger als sechs Monate erhält.

Die nächsten Untersuchungen beschäftigten sich damit, zu prüfen, ob man mit dieser völlig ungiftigen Toxinbouillon auch Antitoxin erzeugen kann. Qualitativ liess sich diese Frage bald in positivem Sinne beantworten, aber die Wertigkeit der Sera hielt sich bei der Immunisation innerhalb niederer Grenzen (die Untersuchungen werden noch fortgesetzt zur Entscheidung anderer hereinspielender Fragen); ein einziges Kaninchen hatte ein relativ hochwertiges Serum geliefert.

Diese Untersuchungen wurden im Jahre 1909 abgeschlossen und veröffentlicht. Erst im Jahre 1911 war ich in der Lage, dieselben Untersuchungen gemeinsam mit Herrn Dozenten v. Eisler wieder aufzunehmen und auszugestalten. Zunächst wurden meine damaligen Ergebnisse nachgeprüft und vollinhaltlich bestätigt. Dann wurde die Frage der Antitoxinerzeugung beim Meerschweinchen aufgenommen und hier auch der Nachweis geführt, dass durch die Injection von 1 ccm des belichteten Formoltoxins ein hoher Antitoxingehalt beim Meerschweinchen erzielt wird: $^1/_{100}$ ccm des Meerschweinchenserums ist imstande, die doppelte tödliche Dosis für die Maus zu entgiften. Auch die aktive Immunität war eine ausserordentlich hohe, die 1000fach tödliche Dosis wurde ohne Spur einer



Krankheitserscheinung vertragen. Auch gegen die Injection in den Nervus ischiadicus waren die Tiere immun, während H. H. Meyer und Ransom bei antitoxinbehandelten Tieren keine Immunität gegenüber der intraneuralen Injection nachweisen konnten.

Bei der Analyse der Wirkung des Lichtes auf das Formoltoxin konnte ich schon in der ersten Arbeit feststellen, dass es nicht die ultravioletten Strahlen sind, wie man wohl zunächst erwartet hätte, denen die entgiftende Wirkung zuzuschreiben ist, sondern dass den roten Anteilen des Spectrums die Hauptrolle bei der Entgiftung zufällt. In Versuchen mit v. Eisler konnten wir zeigen, dass auch die Wärme, ca. 30 °, allein, ohne Belichtung einen ähnlichen Entgiftungsprocess auslöst, wie das Licht bei der mit Formalin versetzten Tetanusbouillon. Aber dieser Process verläuft in den meisten Fällen weniger rasch und weniger vollkommen als im Licht. Bei der Belichtung unter Wasserstoff, also ohne Sauerstoffzutritt, verliert das Gift ebenfalls weniger von seiner Wirksamkeit, als wenn der Sauerstoff der Luft einwirken kann. Im Eisschrank aufbewahrt, verlieren die Bouillongifte bei diesen Formalinconcentrationen nichts oder nur wenig von ihrer Toxicität. Erst bei höheren Formalinconcentrationen tritt eine starke Abnahme ein.

Die von den einzelnen Stämmen producierten Gifte weisen eine verschiedene Resistenz sowohl gegen Belichtung, Wärme allein und auch bei der Aufbewahrung im Eisschrank auf. Die durch Licht und Wärme veränderten Formolgifte wirken stets nach einer bedeutend verlängerten Incubationszeit. Damit im Zusammenhang steht, dass nach Injection dieser Gifte kein lokaler Tetanus entsteht, sondern nach Ablauf der Incubationszeit sogleich der grösste Teil der Körpermuskulatur vom Tetanus ergriffen ist.

Nach diesen Ergebnissen beim Tetanusgift lag es nahe, dasselbe Verfahren auch für andere bakterielle Toxine anzuwenden, in erster Linie für das Diphtheriegift. Nachdem mir schon in Beelitz ein solcher Versuch fehlgeschlagen war, habe ich gemeinsam mit v. Eisler denselben Versuch wieder aufgenommen.

Ein Diphtheriegift, dessen letale Dosis 0,02 ccm betrug, wurde im Verhältnis 1 : 1000 mit Formalin versetzt und belichtet. Nach 6 Tagen war 0,1 ccm des Toxins nicht mehr imstande, ein Meerschweinchen zu töten, ein mit 0,5 ccm injiciertes Tier starb nach 2 Tagen. Nach 13tägiger Belichtung tötete 0,5 ccm erst am 4. Tage und nach 20tägiger Dauer der Bestrahlung überlebte das Tier, dem 0,5 ccm des Giftes injiciert worden waren, bekam aber noch immer ein ziemlich grosses Infiltrat. Von demselben Gifte wurde eine Portion im Dunkeln in der Wärme gehalten. Von diesem Gifte tötete nach 14 Tagen noch 0,06 ccm ein Meerschweinchen in 4 Tagen. Die Entgiftung war also im Lichte deutlich stärker.

Einer anderen Portion desselben Giftes hatten wir 2 pM. Formalin zugesetzt. Eine Probe wurde durch 24 Tage belichtet, eine andere ebenso lange im Dunkeln bei 30 ° C aufbewahrt. Die Auswertung der beiden Gifte nach 24 Tagen ergab:

Licht-Toxin.

0,2 ccm Nr. 26 leichte Verdickung an Injectionsstelle, sonst gesund.
0,4 „ „ 57 Infiltrat, überlebt.
0,8 „ „ 72 „ „



Dunkel-Toxin.

0,05 ccm Nr. 91 derbes Infiltrat, überlebt.
0,1 „ „ 64 tot nach 3 Tagen.
0,2 „ „ 63 „ „ 2 „

Auch bei diesem Versuche hatte das belichtete Toxin viel mehr an Wirksamkeit eingebüsst als das bloss erwärmte. Eine weitere Ausdehnung des Versuches auf im ganzen 35 Tage änderte indes nichts mehr an dem Resultate.

Ausser diesem Gift haben wir auch noch ein anderes Diphtherietoxin untersucht, dessen Formalingehalt 1,5 pM. betrug. Nach 32tägiger Belichtung konnten wir 0,5 ccm injicieren, ohne dass die Meerschweinchen starben; eine weitere Entgiftung gelang nicht. Die Dosis letalis dieses Giftes betrug 0,025—0,03 ccm. Die Abschwächung des Diphtherietoxins war also in unseren Versuchen trotz der langen Belichtung eine verhältnismässig geringe, namentlich im Vergleiche zum Tetanustoxin. Ein weiterer bemerkenswerter Unterschied gegenüber dem letzteren Gifte bestand auch darin, dass beim belichteten Diphtherietoxin, selbst wenn die Formalinconcentration 2 pM. betrug, niemals auch nur die geringste Verlängerung der Incubationszeit zu beobachten war.

Der Versuch, beim Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit belichteter Diphtheriebouillon Immunität zu erzeugen, hat ein negatives Resultat ergeben.

Mehreren Meerschweinchen, denen wir verschiedene Mengen (0,1—0,4 ccm) des belichteten Toxins injiciert hatten, wurden nach 15 Tagen 10 letale Dosen Diphtherietoxin eingespritzt. Diese Tiere starben alle innerhalb 48 Stunden.

Trotz der so oft behaupteten Analogie zwischen Diphtherie- und Tetanustoxin verhielt sich also das Diphtherietoxin völlig verschieden vom Tetanusgift. Für die Verschiedenheit ihres Verhaltens dem Lichte gegenüber konnte immer noch eine mangelhafte Methode verantwortlich gemacht werden.

Die Wirkungen verschiedener Energieformen auf das Diphtherietoxin.

In erster Linie musste man daran denken, dass die Lichtquellen zu schwach waren. Deshalb habe ich diese Versuche, das Diphtherietoxin durch Licht zu entgiften, neuerdings wieder aufgenommen und habe meine ersten Versuche mit Quarzlicht angestellt. Die Quarzlampe liefert ein sehr intensives, sehr viel ultraviolette Strahlen enthaltendes Licht, das durch glühende Quecksilberdämpfe erzeugt wird. Das Glas ist vollkommen metallfrei hergestellt, so dass nur eine geringe Absorption der ultravioletten Strahlen möglich ist. Die Quarzlampe verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Hofrats Prof. Dr. Lang und des Herrn Primarius Jungmann. Zur Verwendung kam das Diphtherietoxin Amerika I, das Meerschweinchen im Gewichte von 250 g in der Dosis von 5 mg in 3 Tagen tötete. Beim ersten Versuche wurden 6 ccm der 10fachen Verdünnung dieses Giftes 4 Stunden lang dem Lichte exponiert. Die Lichtstrahlen fielen unter kleinem Winkel schief auf die unbedeckte Fläche der Petrischale. Dieselbe war 10 cm von der Lichtquelle entfernt und stand auf einer



Kühlschlange. Das Toxin war in der Verdünnung von hellgelber Farbe, nach der Belichtung hatte es einen stark rötlichen Stich. Die Auswertung ergab:

Meerschweinchen	Nr.	695	erhielt	0,1	ccm	glatt
„	„	381	„	0,5	„	
„	„	555	„	1,0	„	
„	„	972	„	2,0	„	

Am 24. 6. wurde derselbe Versuch wiederholt, nur die Expositionszeiten auf 1 Stunde abgekürzt:

Meerschw.	Nr.	1031	erhält	4	ccm.	Starkes hartes Infiltrat, mit ausgedehnter Nekrose.
„	„	262	„	2	„	Zwei Querfinger breiter starker Strang, kleine Nekrose.
„	„	6	„	0,2	„	Harter Strang, heilt, Tier bleibt mager und elend.

In diesem Versuche wurden also in einer Stunde 120 tödliche Dosen in dem Sinne verändert, dass in 4 ccm nicht eine ganze tödliche Dosis vorhanden war, dagegen die krankmachende eine ausserordentliche Verbreiterung erfuhr. Wir beobachten sonst beim Diphtherietoxin nicht, dass die Differenz zwischen der krankmachenden und der tödlichen Dosis, der D-Wert von Berings, so gross ist.

v. Behring hat diesen D-Wert besonders genau studiert, und besonders beim Tetanus die Bedeutung dieser Differenz zwischen krankmachender und tödlicher Dosis für die Immunisierung betont.

Versuch vom 11. 7.

360 tödliche Dosen werden durch $3^1/_2$ Stunden der Quarzlichtbehandlung ausgesetzt:

Meerschweinchen	Nr.	290	erhält	0,2	ccm.	Kleines hartes Infiltrat.
„	„	1157	„	0,4	„	„ „ „
„	„	710	„	0,6	„	„ „ „
„	„	1947	„	0,8	„	Starkes Infiltrat.
„	„	1592	„	1,0	„	„ hartes Infiltrat.
„	„	1675	„	1,0	„	„ „ „
„	„	1387	„	1,0	„	„ „ „
„	„	1933	„	1,0	„	„ „ „
„	„	1749	„	1,0	„	„ „ „
„	„	1943	„	1,0	„	Am 29. 7. schwer krank, am 1. 8. tot.
„	„	1092	„	2,0	„	„ 14. 7. tot.
„	„	32	„	2,0	„	„ 15. 7. „
„	„	834	„	2,0	„	„ 15. 7. „
„	„	725	„	2,0	„	„ 17. 7. „

Am 16. 7. wurde derselbe Versuch wiederholt, nur die Belichtungszeit auf 6 Stunden ausgedehnt:

Meerschweinchen	Nr.	1125	erhält	5	ccm.	Am 24. 7. tot.
„	„	576	„	4	„	„ 20. 7. „
„	„	617	„	4	„	„ 22. 7. „
„	„	746	„	3	„	„ 21. 7. „
„	„	1816	„	3	„	„ 26. 7. „
„	„	1069	„	2	„	„ 22. 7. „
„	„	1826	„	2	„	„ 29. 7, „
„	„	968	„	2	„	Grosse Nekrose heilt aus.
„	„	124	„	1	„	Kleine „ „ „
„	„	1430	„	1	„	Am 1. 8. tot.



Am 22. 7. wurde derselbe Versuch wiederholt. Es wurde bei 5 cm Entfernung durch 8 Stunden mit der Quarzlampe belichtet:

Meerschweinchen	Nr.	1993	erhält	4,0	ccm.	Am 26. 7. tot.
„	„	535	„	3,0	„	„ 29. 7. „
„	„	515	„	3,0	„	„ 26. 7. „
„	„	1102	„	2,0	„	Starkes Infiltrat mit Nekrose.
„	„	1956	„	2,0	„	„ „ „ „
„	„	1383	„	2,0	„	„ „ „ „
„	„	380	„	2,0	„	„ „ „ „
„	„	3	„	1,5	„	„ „ „ „
„	„	129	„	1,0	„	Kleines „ „ „
„	„	1662	„	1,0	„	„ „ „ „
„	„	35	„	1,0	„	„ „ „ „

Am 26. 7. wurde derselbe Versuch wiederholt, nur wurde dieselbe Formalinconcentration hergestellt, die sich beim Tetanustoxin wirksam erwiesen hatte und durch 10 Stunden schief beleuchtet.

Meerschweinchen	Nr.	1714	erhält	6	ccm.	Am 1. 8. tot.
„	„	1554	„	5	„	„ 3. 8. „
„	„	1284	„	4	„	„ 10. 8. „
„	„	737	„	3	„	Starkes Infiltrat.
„	„	1767	„	2	„	Kleines „
„	„	786	„	1	„	Glatt.

Aus diesen Versuchen hat sich also ergeben, dass trotz der Intensität der Lichteinwirkung die Entgiftung des Diphtherietoxins nicht so leicht durchführbar ist, wie allgemein angenommen wird. Zunächst habe ich daran gedacht, dass die Lichtstrahlen, die unter einem schiefen Winkel einfallen, vielleicht nicht dieselbe Wirkung haben wie die senkrecht auf die Flüssigkeit fallenden Lichtstrahlen. Deshalb habe ich eine kleine Messingdose, die eine Tiefe von ungefähr 5 mm besass und durch eine Quarzscheibe abschliessbar war und die 5 ccm Flüssigkeit fasste, der Lichtwirkung so ausgesetzt, dass die Strahlen senkrecht aus der Quarzlampe auf das in dünner Schicht eingetragene Diphtherietoxin fielen. Diese Dose verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Prof. Dorr.

Versuch vom 28. 7.

5 ccm unverdünntes Toxin wird bei 10 cm Entfernung durch 4 Stunden belichtet.

Meerschweinchen	Nr.	1276	erhält	0,06	ccm.	Am 1. 8. tot.
„	„	1632	„	0,1	„	„ 31. 7. „
„	„	1952	„	0,2	„	„ 30. 7. „
„	„	484	„	0,15	„	„ 30. 7. „
„	„	243	„	0,4	„	„ 30. 7. „
„	„	594	„	0,6	„	„ 30. 7. „
„	„	1911	„	0,8	„	„ 30. 7. „
„	„	1909	„	1,0	„	„ 30. 7. „

Nach diesen Versuchen wurden 110 tödliche Dosen durch 5 Stunden bestrahlt:

Meerschw.	Nr.	1772	erhält	1,0	ccm.	Schwaches Infiltrat mit anschliessender Nekrose.
„	„	50	„	0,6	„	„ „ „ „ „
„	„	76	„	0,6	„	„ „ „ „ „
„	„	1968	„	0,6	„	„ „ „ „ „
„	„	442	„	0,4	„	Glatt.
„	„	175	„	0,2	„	„

Da in dieser Dose die Verdunstungs- und Einengungsmöglichkeit auszuschliessen war, so konnte ich auch die Belichtung durch längere Zeit durchführen.

Versuch vom 1. 8.

2,5 ccm concentriertes Diphtherietoxin + 2,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung = 500 Dosen werden durch 20 Stunden in der Dose belichtet:

Meerschweinchen Nr. 1457 erhält 1,0 ccm. Grosses hartes Infiltrat, am 12. 8. 5-Kronenstück grosse Nekrose, heilt aus.
„ „ 763 „ 0,6 „ Grosses hartes Infiltrat.
„ „ 472 „ 0,4 „ „ „ „
„ „ 246 „ 0,3 „ Glatt.
„ „ 639 „ 0,8 „ Am 12. 8. hellergrosse Nekrose.
„ „ 804 „ 0,5 „ Hartes Infiltrat, am 12. 8. hellergr. Nekrose.
„ „ 476 „ 0,3 „ Hartes Infiltrat, kleine Nekrose.
„ „ 1997 „ 0,4 „ „ „ „ „

Da also durch eine genügend lange Bestrahlung noch eine wesentliche Entgiftung eintrat, so wurden diese Versuche in der Quarzscheibe fortgesetzt.

Versuch vom 6. 8.

550 Dosen mit Formalinzusatz werden durch 30 Stunden belichtet.

Meerschweinchen Nr. 21 erhält 2,0 ccm. Starkes Infiltrat, grosse Nekrose.
„ „ 909 „ 1,4 „ Schwaches Infiltrat.
„ „ 1322 „ 1,0 „ Kleines Infiltrat.
„ „ 1755 „ 0,6 „ Glatt.

Es war möglich, dass durch den Formalinzusatz auch eine Abschwächung des Toxins erfolgen könnte; deshalb wurde am 9. 8. das Toxin unverdünnt verwendet.

5 ccm = 1000 Dosen werden durch 40 Stunden ohne jeden Zusatz bestrahlt:

Meerschweinchen Nr. 1621 erhält 2,0 ccm. Am 12. 7. 2 cm breites hartes Infiltrat.
„ „ 795 „ 1,0 „ 1 cm breites hartes Infiltrat.
„ „ 822 „ 0,5 „ Kleines hartes Infiltrat.
„ „ 699 „ 0,4 „ „ „ „
„ „ 460 „ 0,4 „ Hellergrosses „
„ „ 1993 „ 0,35 „ „ „

Am 9. 8. wurde dieser Versuch mit 5 ccm Toxin gemacht, welches durch 42 Stunden ohne jeglichen Zusatz belichtet wurde.

Meerschweinchen Nr. 1621 erhält 2,0 ccm. 1 cm breites hartes Infiltrat mit Nekrose.
„ „ 795 „ 1,0 „ Breites hartes Infiltrat mit Nekrose.
„ „ 822 „ 0,5 „ Kleines Infiltrat.
„ „ 699 „ 0,5 „ „ „
„ „ 460 „ 0,3 „ Knopfförmiges Infiltrat.
„ „ 1793 „ 0,3 „ „ „

Zur endgiltigen Entscheidung der Bedeutung des Formalins bei der Entgiftung des Diphtherietoxins wurde am 13. 8. derselbe Versuch mit Formalinzusatz wiederholt. Belichtung4 2 Stunden.

Meerschweinchen Nr. 1367 erhält 2,0 ccm. Glatt.
„ „ 862 „ 1,0 „ „
„ „ 1048 „ 1,0 „ „
„ „ 1039 „ 1,0 „ „
„ „ 1055 „ 0,6 „ „
„ „ 894 „ 0,4 „ „



Es geht also aus diesen Versuchen hervor, dass das Formalin wohl die Wirkung des Lichtes unterstützt, wenn auch dieser Unterstützung keine wesentliche Rolle zugeschrieben werden kann.

Nachdem nun durch eine entsprechend lange Ausdehnung der Bestrahlung mittels der Quarzlampe eine vollkommene Entgiftung des Toxins gelungen war, war die Möglichkeit gegeben, so wie beim Tetanus vorzugehen. Auch beim Diphtherietoxin war es bisher noch nicht gelungen, eine aktive Immunität mittels des reinen Diphtherietoxins beim Meerschweinchen zu erzielen. So schreibt Behring über diesbezügliche Versuche:

„Sehr bemerkenswert ist, dass durch die subcutane Injection erheblicher und wiederholter Giftmengen die Immunität wieder verloren gehen kann; es geschieht dies um so sicherer, je weniger „befestigt“ die Immunität gewesen war. Jedenfalls befinden sich unter dem Einflusse der giftigen, keimfreien Diphtheriekultur stehende Meerschweinchen gegenüber der Diphtherieinfection unter ungünstigeren Bedingungen wie vorher.“

Deshalb erschien ein solcher Versuch mit einem Toxin, das durch ein so schonendes Verfahren entgiftet ist, besonders für die Immunisierung geeignet. Aus den zahlreichen Protokollen seien hier nur einige angeführt, bei welchen die Versuchsbedingungen zur Erreichung einer hohen Immunität die besten waren.

Die mit entgiftetem Diphtherietoxin vorbehandelten Tiere vom 11. 7., 16. 7., 26. 7., 30. 7., 2. 8., 6. 8., 9. 8. und 13. 8. werden auf ihre Resistenz gegenüber dem Diphtheriegift intracutan geprüft. Das Testtoxin war, in der Verdünnung von 1 : 3000 intracutan verabreicht, noch hinreichend, um die typische Diphtherienekrose in der Haut hervorzurufen.

Für die Technik der Intracutaninjection sei hier betont, dass man nicht mehr als $^1/_{10}$ ccm injicieren soll. Man injiciert am besten mit einer sehr feinen und ganz kurz geschliffenen Kanüle derart, dass man möglichst parallel zur Körperachse des Tieres in die Haut einsticht. Bei meinen Versuchen habe ich nie mehr als $^1/_{10}$ ccm injiciert. Bei grösseren Flüssigkeitsmengen verwischt die infolge des Traumas entstehende lokale Entzündung das typische Reaktionsbild.

Wie aus den oben angeführten Protokollen hervorgeht, haben einzelne von diesen Tieren, z. B. die vom 9. und 13. 8., 1 ccm reines, unverdünntes Diphtherietoxin, also 200 tödliche Dosen erhalten, so dass man annehmen kann, dass die Antigenmenge, welche zur Entstehung einer Immunität notwendig ist, reichlich vorhanden ist. Trotzdem war in keinem einzigen Falle eine Immunität gegenüber den Diphtherietoxinverdünnungen 1 : 100, 1 : 500, 1 : 1000 vorhanden. Diese Lichttiere wurden dann 8mal hintereinander im Verlaufe von 4 Monaten intracutan geprüft, so dass schon der Gedanke an eine durch die Prüfungsinjectionen entstehende Immunität berechtigt war. Aber auch nach der letzten Prüfung am 27. 10. war es in keinem Falle zu einer durch die Intracutaninjection nachweisbaren Immunität gekommen. Andererseits aber konnte auch im Verlaufe dieser Untersuchung festgestellt werden, dass sich trotz dieser wiederholten Intracutaninjectionen keine Ueberempfindlichkeit gegenüber dem Diphtherietoxin entwickelte, eine Beobachtung, die Schick gemeinsam mit So schon früher gemacht hat. Trotzdem



wäre es aber weit gefehlt anzunehmen, dass die Injectionen keine Spuren im Organismus zurückgelassen hätten. Der nachfolgende Versuch beweist, dass das Verhalten des ganzen Organismus gegenüber dem Diphtherietoxin durch die vorausgehende Injection doch auf das tiefste beeinflusst worden ist.

Am 29. 10. wurden die mit dem belichteten Toxin vorbehandelten Tiere zusammen mit Controlltieren intra- und subcutan mit unter- und überneutralisierten Gemischen von Toxin und Antitoxin injiciert. Es zeigte sich nun, dass die normalen Tiere auf diese Injection keinerlei Reaktionserscheinungen darboten, während die mit dem atoxischen Diphtherietoxin vorbehandelten Tiere sowohl bei intracutaner als bei subcutaner Injection die für Diphtherietoxin charakteristischen Reaktionen zeigten.

Protokoll vom 29. 10.

15 ccm Toxin + 0,13 ccm Serum N 229 (200fach). Gemisch vom 7. 10.

Subcutaninjectionen.

Meerschweinchen	Nr.	325	erhält	2,0	ccm.	Kleines Infiltrat.
,,	,,	1392	,,	2,0	,,	,, ,,
,,	,,	453	,,	0,5	,,	Glatt.
,,	,,	1595	,,	0,5	,,	,,
,,	,,	606	,,	0,2	,,	,,
,,	,,	1189	,,	0,2	,,	,,

Intracutaninjectionen.

Meerschweinchen	Nr.	1102	erhält	0,1	ccm.	Glatt.
,,	,,	790	,,	0,1	,,	,,
,,	,,	805	,,	0,1	,,	,,

Die mit Lichttoxin vorbehandelten Tiere:

Subcutaninjectionen.

Meerschweinchen	Nr.	1173	erhält	0,2	ccm.	Kleines Infiltrat.
,,	,,	1948	,,	0,2	,,	,, ,,
,,	,,	1164	,,	0,2	,,	,, ,,

Intracutaninjectionen.

Meerschweinchen	Nr.	1387	erhält	0,1	ccm.	Sehr starke Reaktion.
,,	,,	1947	,,	0,1	,,	,, ,, ,,
,,	,,	1157	,,	0,1	,,	,, ,, ,,

Auch bei überneutralisierten Serumtoxingemischen zeigte sich dasselbe Verhalten, wie der folgende Versuch beweist:

15 ccm Toxin + 0,14 ccm (200fach).

Subcutaninjection.

Meerschweinchen	Nr.	1932	erhält	2,0	ccm.	Glatt.
,,	,,	331	,,	2,0	,,	,,
,,	,,	519	,,	0,5	,,	,,
,,	,,	244	,,	0,5	,,	,,
,,	,,	860	,,	0,2	,,	,,
,,	,,	820	,,	0,2	,,	,,

Intracutaninjection.

Meerschweinchen	Nr.	312	erhält	0,1	ccm.	Glatt.
,,	,,	921	,,	0,1	,,	,,
,,	,,	954	,,	0,1	,,	,,

Die mit Lichttoxin vorbehandelten Tiere hingegen reagieren auf dieses Gemisch stets mit Diphtherietoxinerkrankung.

Subcutaninjection.

Meerschweinchen	Nr. 571	erhält	0,2 ccm.	Sehr starkes Infiltrat.
,,	,, 1404	,,	0,2 ,,	,, ,, ,,
,,	,, 381	,,	0,2 ,,	,, ,, ,,
,,	,, 1808	,,	0,5 ,,	Kleines Infiltrat.
,,	,, 1690	,,	1,0 ,,	,, ,,

Intracutaninjection.

Meerschweinchen	Nr. 1489	erhält	0,1 ccm.	Stark positiv.
,,	,, 1069	,,	0,1 ,,	,, ,,
,,	,, 742	,,	0,1 ,,	,, ,,
,,	,, 901	,,	0,1 ,,	,, ,,

Um nun die Wirkung des Quarzlichtes mit dem Finsenlicht zu vergleichen, wurde am 27. 6. eine 10fach verdünnte Diphtherietoxinlösung dem Quarz- und dem Finsenlichte exponiert. Dem Finsenlichte wurden 4 ccm der 10fachen Verdünnung derartig exponiert, dass die Strahlen unter Wasserkühlung die Presslinse passieren. Die Expositionsdauer betrug 2 Stunden.

Meerschweinchen	Nr. 1499	erhält	2,0 ccm.	Tot am 29. 6.
,,	,, 605	,,	0,6 ,,	,, ,, 30. 6.
,,	,, 1603	,,	0,3 ,,	Sehr schweres Infiltrat; erholt sich langsam, bleibt aber kachektisch.
,,	,, 1847	,,	0,1 ,,	Schweres Infiltrat; erholt sich, bleibt aber kachektisch.

Dem Licht der Quarzlampe wurden 10 ccm Diphtherietoxin ausgesetzt. Die Expositionsdauer betrug $1^1/_2$ Stunden.

Meerschweinchen	Nr. 637	erhält	3,0 ccm.	Bleibt gesund.
,,	,, 589	,,	2,0 ,,	,, ,,

Schon aus diesem Versuche geht vollkommen einwandsfrei hervor, dass das Finsenlicht viel schwächer wirkt als das Licht der Quarzlampe. Der Unterschied in der Wirkung ist wohl darin zu sehen, dass das Licht der Quarzlampe viel reicher an ultravioletten Strahlen ist als das Licht der Finsenlampe. Ausserdem ist ja das Material, aus dem die Quarzlampe hergestellt ist, reiner Quarz, dem angeblich kein Blei beigemischt ist. Gewöhnliches Glas absorbiert ja ultraviolette Strahlen nahezu vollkommen. Das Diphtherietoxin ist also für ultraviolette Strahlen ganz besonders empfindlich im Gegensatz zum Tetanustoxin, das, wie aus meinen früheren Versuchen hervorgeht, besonders für ultrarote Strahlen empfindlich ist.

Da die Radiumwirkung auf Toxin noch nicht genügend studiert war, so habe ich auch verschiedene Radiumpräparate auf ihre Wirksamkeit gegenüber Diphtherietoxins geprüft. Das Radium stammt aus der k. k. Radiumstation im Allgemeinen Krankenhause. Verwendet wurde der Radiumträger 5, Form rechteckig, Fläche 1,5 qcm. Die Menge des Radiumbaryumcarbonat betrug 13,3 mg. Dieser Träger hat einen Glimmerverschluss in der Dicke von 0,03 mm. Der Versuch wurde derartig angestellt, dass der Radiumträger an einem Faden in das Cylinderglas, das

5 ccm der 10fachen Verdünnung enthielt, so eingehängt wurde, dass das Radium höchstens 2 mm über dem Flüssigkeitsspiegel stand. Die Expositionszeit betrug 8 Stunden. Die Controllen wurden gleichzeitig danebenstehend aufbewahrt.

Radiumtoxin	Injicierte Menge	Controlltoxin
Nr. 1546. In 24 Stunden tot.	1,0 ccm	Nr. 1092. In 24 Stunden tot.
,, 1997. ,, 24 ,, ,,	0,5 ,,	,, 1157. ,, 24 ,, ,,
,, 72. ,, 24 ,, ,,	0,3 ,,	,, 1933. ,, 24 ,, ,,
,, 1354. ,, 72 ,, ,,	0,2 ,,	,, 1966. ,, 30 ,, ,,
,, 180. ,, 72 ,, ,,	0,1 ,,	,, 391. ,, 90 ,, ,,
,, 178. Grosses, starkes Infiltrat, überlebt.	0,05 ,,	,, 1571. Grosses Infiltrat, überlebt.

Aus diesem Versuche geht mit Sicherheit hervor, dass durch die Radiumwirkung nichts vom Toxin verloren gegangen ist.

Am 3. 9. wurde der Versuch mit dem Radiumpräparat 10 wiederholt. Dasselbe war rund, hatte eine Bestrahlungsfläche von 3,14 qcm, Radiumsalz 11,11, Radiummetall 7,93 in Milligramm pro Quadratcentimeter 2,52. Hierbei befindet sich das Radium in einem Lack ohne Umhüllung. Die Expositionszeit beträgt 36 Stunden. Auch hier zeigte es sich, dass von einer Abschwächung keine Rede sein kann.

Am 6. 9. wurde noch ein Versuch mit Radiumemanation gemacht. 100 000 Macheeinheiten wurden mit 1 ccm Diphtherietoxin gemischt, und nach 20stündiger Einwirkung wurde diese Mischung injiciert. Auch hier zeigte sich, dass das Diphtherietoxin keine nachweisbare Einbusse an Giftigkeit erlitten hatte.

Diese Versuche stimmen überein mit eben mir bekanntgewordenen Versuchen von Danysez, der mit einem etwa 12 mg Radium enthaltenden Präparate trotz langer Bestrahlung keine Abschwächung erziehlen konnte; auch Goldberg hat nach 7 Tage dauernder Bestrahlung mit β- und γ-Strahlen keinen anderen Erfolg beobachtet.

Ueberblicken wir also diese Versuche, so können wir sagen, dass das Diphtherietoxin durch eine entsprechend lange Belichtung mit Quarzlicht vollkommen entgiftet wird. In 40 Stunden werden rund 1000 tödliche Dosen vollkommen zerstört. Hingegen ist die Finsenbestrahlung nicht imstande, eine gleich intensive Einwirkung auszuüben. Das Quarzlicht scheint ungefähr 30mal so intensiv einzuwirken als das Finsenlicht. Radium hat in den verwendeten Dosen keine Herabsetzung der Giftigkeit zu bewirken vermocht.

Die Veränderungen des Toxins sind tiefgreifende, denn mit dem Verlust der toxischen Eigenschaften scheint auch ein Verlust der immunisierenden Eigenschaften verbunden zu sein. Es bleibt nur eine Antigencomponente übrig, welche den Organismus so in seinem Verhalten gegen Diphtherietoxin verändert, dass derselbe aus einem überneutralisierten Gemisch von Toxin und Antitoxin noch das Diphtherietoxin herausempfindet.

Ueber die Bedeutung dieser Eigenschaft wird das nächstfolgende Kapitel Näheres aussagen.

Ueber das Verhalten von Toxin- und Antitoxinverbindungen im Organismus.

Anfänglich war man fast allgemein der Ansicht, dass man ein antitoxisches Serum am besten mit dem Toxin allein erzeugen kann. Aber es ist doch schon eine öfters erprobte Erfahrung, dass Antitoxine auch durch Injection von neutralisierten Mischungen von Toxinen und Antitoxinen entstehen können. Nur waren die Versuche, die bisher unternommen worden sind, noch nicht völlig geklärt. So hat Babes schon 1895 die Methode, mit Mischungen und Antitoxinen zu immunisieren, als die beste empfohlen. Auch Pawlowsky und Macsutow haben denselben Versuch angestellt und sind zu einer Empfehlung dieser Methode gekommen. Roux hat im Institut Pasteur diese Angaben von Babes und Pawlowsky nachgeprüft, hat aber die Methode abgelehnt, da die Resultate durchaus keine ermunternden gewesen waren. Kretz hat 1901 eine Reihe von derartigen Versuchen angestellt: Er hat normale Pferde mit Mischungen von Toxinen und Antitoxinen behandelt und im Serum dieser Tiere keine neuproduzierten Antitoxine nachweisen können. Hingegen haben Pferde, die schon giftempfindlich waren, auf dieselben Glattgemische mit einer Antitoxinproduktion geantwortet. Kretz nannte diese Erscheinung paradox. Dreyer und Madsen haben Kaninchen mit solchen Toxin-Antitoxinmischungen behandelt, die für Meerschweinchen noch glatt waren. Für Kaninchen waren dieselben aber nicht vollkommen neutralisiert, wie aus dem Verlauf der Immunisierung der Kaninchen hervorging. Denn während der Behandlung ging eine ganze Reihe von Kaninchen an Diphtherievergiftung zugrunde. Ein Kaninchen überlebte zwar die Immunisierung, wies aber in seinem Blut kein Antitoxin auf. Hingegen trat bei Pferden und Ziegen reichlich Antitoxin im Blute auf. Arloing, Nicolas und Antoine behandelten Hunde mit Antitoxin-Toxinmischungen und fanden nur einen sehr geringen Antitoxingehalt im Blute. Später haben Arloing und Nicolas dieselben Untersuchungen wieder aufgenommen und haben bei Behandlung von Eseln mit den gleichen Gemischen ein gut wirksames Serum erzielt. 1903 haben Grassberger und Schattenfroh ihre Untersuchungen über das Rauschbrandgift publiciert und eine Reihe von Beobachtungen mitgeteilt, die für die Auffassung der Antitoxinbildung von grosser Bedeutung sind. Diesen Autoren ist es gelungen, so hochempfindliche Tiere, wie Rinder, gegenüber dem Rauschbrandgift mit neutralen und überneutralisierten Mischungen zu schützen. In einzelnen Fällen genügte eine einzige Injection von einer unterneutralisierten Toxin - Antitoxinmischung, um Meerschweinchen gegen die mehrfache tödliche Dosis aktiv zu immunisieren. Da auf diese Arbeit später wiederholt Bezug genommen wird, sei hier von einer ausführlichen Besprechung abgesehen. Dzierzgowski konnte bei Ziegen, Pferden und Hunden mit neutralen Diphtherietoxin-Antitoxingemischen keinen Antitoxingehalt des Blutes erzielen. Auch Park und Atkinson hatten nur Fehlschläge bei ihren Versuchen zu verzeichnen. Atkinson hat später Versuche bei 100 Pferden mitgeteilt. Er benützte überneutralisierte Toxin-Antitoxinmischungen, injicierte in Zwischenräumen

von 5—7 Tagen in steigenden Dosen und erreichte nach 4 Monaten bei einem Teile seiner Tiere ein 500faches Serum. Theobald Smith hat dieser Frage eine besondere Aufmerksamkeit zugewendet. Seine langjährigen Untersuchungen haben ergeben, dass Meerschweinchen durch Injection von selbst neutralen Toxin-Antitoxinmischungen eine aktive Immunität erwerben können. Oft genügt eine einzige Injection, um eine Immunität zu erzielen, die von der Mutter eventuell auf das Kind übertragbar ist. In seinem Résumé spricht sich Th. Smith folgendermassen über diese Frage aus: „Meerschweinchen, welche eine schwere Diphtherieintoxikation überstanden haben, mit Gewichtsverlust und ausgedehnter Nekrose, übertragen die Immunität auf ihre Nachkommenschaft nicht. Tiere hingegen, welche eine einzige Injection von einem Glattgemisch erhalten haben und keine Krankheitszeichen zeigten, können eine aktive Immunität, die mehrere Jahre andauert, erwerben."

Mc. Clintock und N. S. Ferry haben Pferde mit überneutralisiertem Diphtherietoxin behandelt. Die Autoren haben sich dadurch davon überzeugt, dass die Mischungen immer neutralisiert waren, indem selbst grosse Dosen dieser Mischung beim Meerschweinchen keine Krankheitserscheinungen auszulösen vermochten, so dass das gesamte Toxin, die Toxone, Toxoide, als neutralisiert angesehen werden konnten. Sie kamen dabei zu folgenden Schlussfolgerungen: 18 Pferde wurden mit diesen überneutralisierten Mischungen behandelt. Zwölf gaben ein 250fach und höherwertiges Serum, eins gab ein 1000faches Serum. Der Durchschnitt war ein 475faches Serum. Die Pferde erhielten 10 Injectionen entweder täglich oder zweimal wöchentlich. Die Dauer der Behandlung betrug 32 Tage. Die Entblutung wurde immer 8—10 Tage nach der letzten Injection vorgenommen. Die Gesamtmenge der injicierten Flüssigkeit schwankte zwischen 2—4000 ccm. Es war vollkommen gleichgültig, ob die Injection sofort nach der Mischung oder 6 Stunden später gemacht wurde. Selbst grosse Dosen von 1500 ccm zeigten keine üblen Folgen. Auf eine Injection von 1500 ccm des Gemisches enthielt das Serum 100 Antitoxineinheiten. Die Wertigkeit des Serums von Pferden, die nur Mischungen erhalten hatten, konnte durch tägliche Injection des Toxins allein nur wenig gesteigert werden. Die Tiere vertrugen die Behandlung mit den Mischungen viel besser als die Behandlung mit dem Toxin allein.

Im Jahre 1913 berichtete nun v. Behring über Versuche mit einem neuen Diphtherie-Schutzmittel. „Mein neues Mittel ist eine Mischung von sehr starkem Diphtheriegift mit Antitoxin in solchem Verhältnis, dass die Mischlösung im Meerschweinchenversuch nur einen geringen oder gar keinen Toxinüberschuss aufweist." Behring beobachtete „in einem solchen Versuch, dass ein für Meerschweinchen neutrales Toxin-Antitoxingemisch lebhafte Fieberreaktion mit nachfolgender Antitoxinproduktion bewirkte. Als ich darauf im Laufe der Zeit alle mir zugänglichen Tierarten durchprüfte, fand ich schliesslich in den Affen ein Reagens, das unwiderleglich den Beweis liefert, dass die definitive Entgiftung in vitro überhaupt nicht eintritt. Gab ich nämlich meinen Affen ein Gemisch, das auf eine Gifteinheit sogar 20—40 Antitoxineinheiten enthält, zweibis dreimal hintereinander, so starben sie an Diphtherievergiftung. Erst



nach Zusatz von noch mehr Antitoxin — bei einem Mischungsverhältnis von 80—100 Antitoxineinheiten auf eine Gifteinheit — hört das Toxin-Antitoxingemisch auf, für Affen giftig zu sein.

Menschliche Individuen sind gegenüber einem für Meerschweinchen neutralen Gemisch von Antitoxin und Gift viel weniger empfindlich als Affen, vorausgesetzt, dass sie nicht unter dem Einflusse der Diphtheriebazillen überempfindlich geworden sind. Kinder in der Altersperiode von 4—15 Jahren sind fast durchwegs viel empfindlicher als Neugeborene".

Nach v. Behring ist also der Mensch viel weniger empfindlich für solche glattneutralisierte oder untertödlich neutralisierte Antitoxin-Toxinmischungen. Allerdings ist dieser Nachweis sehr schwer zu erbringen. Wissen wir doch, dass Meerschweinchen, welche während der ersten Beobachtungsperiode keinerlei Zeichen einer Diphtherievergiftung geboten haben, nach 3—4 Wochen Paralysen bekommen, kachektisch werden und schliesslich doch an den Folgen der Diphtherievergiftung zugrunde gehen. Diese geradezu alltägliche Laboratoriumserfahrung ist auch schon von Dreyer und Madsen bei Kaninchen beschrieben worden, die mit solchen „Diphtherietoxonen" immunisiert worden sind. Es überlebte ein einziges Tier diese Immunisierungsform, erkrankte schwer, besass kein Antitoxin, obzwar es eine erhebliche aktive Giftresistenz zeigte. v. Behring selbst weist ja auf die geradezu unberechenbaren Antitoxinmengen hin, die zur Erreichung eines Glattwertes für Affen notwendig sind. Deshalb ist auch in der menschlichen Praxis von vornherein die allergrösste Vorsicht bei der Verwendung solcher Gemische geboten.

Aber auch noch ein anderer Umstand spricht mit Nachdruck dagegen, unter- oder nur glattneutralisierte Toxin-Antitoxingemische zu verwenden. In der menschlichen Praxis wird es sich in erster Linie darum handeln, eine präventive Schutzimpfungsmethode ausfindig zu machen, die einen längeren Schutz gewährt als die prophylaktischen Seruminjectionen. Es ist eine bekannte Tatsache, dass der Schutzwert der prophylaktischen Serumimpfung nach 10 Tagen bereits erloschen ist, wovon ich mich persönlich durch folgenden Versuch überzeugen konnte.

Am 3. 9. erhielten 8 Meerschweinchen steigende Dosen eines 300fachen Serums und nach 12 Tagen wurde die Prüfung intracutan vorgenommen.

		Subcutane Injection	Intracutane Prüfung 1:100	1:500	1:1000
Meerschweinchen Nr.	1852 erhält	0,0125 ccm	+++	++	+
„	„ 1201 „	0,02 „	+++	++	+
„	„ 220 „	0,03 „	+++	++	+
„	„ 419 „	0,04 „	+++	++	+
„	„ 349 „	0,05 „	+++	++	+
„	„ 516 „	0,2 „	+++	++	+
„	„ 645 „	0,5 „	+++	++	+
„	„ 1912 „	1,0 „	++	+	0

Da bei einer Epidemie die Expositionszeit viel länger dauert als 10 Tage, jedenfalls so lange dauert, als die Epidemie, so muss die Schutzimpfungsmethode in erster Linie einen Impfschutz für längere Zeit gewähren als 10 Tage. In zweiter Linie muss der Impfschutz aber



auch sofort nach der Injection einsetzen. Verwendet man aber nur Glatt- oder unterneutralisierte Mischungen, so bleibt die Empfänglichkeit für das Diphtheriegift und damit für die Diphtherieerkrankung durch ungefähr 12 Tage erhalten, welche Zeit zur Antitoxinbildung notwendig ist. Ja, es ist möglich, dass bei Einverleibung von unterneutralisierten Toxingemischen die Empfänglichkeit für die Diphtherieinfection während der ersten 6 Tage nach der Injection gesteigert wird.

Aus diesem Grunde erscheint die Forderung berechtigt, zu prophylaktischen Injectionen ausschliesslich stark überneutralisierte Toxinmischungen zu verwenden.

Nun erhebt sich sofort die Frage, welche Veränderungen im Organismus durch eine einmalige Injection einer überneutralisierten Toxinmischung hervorgerufen werden. In praktischer Hinsicht ist es am wichtigsten, ob nach einer Injection eines überneutralisierten Toxingemisches eine aktive Immunität entsteht, wie es Th. Smith nach Injection von Glattgemischen bei einzelnen Meerschweinchen beobachtet hat. Zu diesem Behufe wurde eine Reihe von Meerschweinchen mit derselben Toxinmenge und verschiedenen Antitoxinmengen injiciert, um entscheiden zu können, ob nach Injection eines überneutralisierten Toxingemisches eine Immunität zurückbleibt. Verwendet wurde ein Testtoxin, das in der Verdünnung von 7:1000 ein Meerschweinchen in 4 Tagen tötete.

Protokoll vom 28. 7.

Nr. 1322	erhielt	am 8. 7.	0,0035 ccm	eines	280fachen	Serums	+ 0,8	Testtoxin
„ 683	„	„ 8. 7.	0,0028 „	„	350 „	„	+ 0,8	„
„ 265	„	„ 8. 7.	0,0033 „	„	300 „	„	+ 0,8	„
„ 165	„	„ 17. 6.	0,005 „	„	180 „	„	+ 0,8	„

Sämtliche Tiere sind glatt geblieben.

Am 28. 7. erhält das Meerschweinchen

Nr. 1322	0,02 ccm	Diphtherietoxin.	Tot am 31. 7.
„ 265	0,1 „	„	„ „ 1. 8.
„ 165	0,2 „	„	Starkes hartes Infiltrat, Nekrose, heilt aus.
„ 683	0,4 „	„	„ „ „ „ „ „

Protokoll vom 15. 7.

Es erhalten Meerschweinchen

Nr. 1027	(240 g)	0,0022 ccm	eines	450fachen	Serums	+ 0,8	Testtoxin.	Infiltrat.
„ 1618	(290 g)	0,0028 „	„	350 „	„	+ 0,8	„	„
„ 781	(330 g)	0,004 „	„	250 „	„	+ 0,8	„	Glatt.
„ 505	(360 g)	0,0012 „	„	650 „	„	+ 0,8	„	„

Am 5. 8. werden diese Tiere geprüft und zwar erhält Meerschweinchen

Nr. 1027	0,02 ccm	Diphtherietoxin.	Tot am 11. 8.
„ 1618	0,06 „	„	„ „ 7. 8.
„ 781	0,1 „	„	„ „ 6. 8.
„ 505	0,3 „	„	„ „ 6. 8.

Da bei der Methode der subcutanen Prüfung doch mit einem grossen Verlust an Tieren gerechnet werden muss, andererseits bei der intracutanen Prüfung doch ungefähr viermal feinere Ausschäge erhalten werden, so habe ich die subcutane Prüfung aufgegeben und ausschliesslich die intracutane Prüfung verwendet.

Protokoll vom 25. 8.

Die erste Injection erfolgte am 29. 7. und zwar in folgenden Dosierungen:

Nr.	Dosis						Intracut. Prüf. am 25. 8. 1:100	1:500	1:1000
Nr. 577	0,0015	ccm Serum	+ 0,8	Testtoxin.	Infiltrat.		0	0	0
„ 1442	0,0022	„ „	+ 0,8	„	Glatt.		+++	++	+
„ 1149	0,004	„ „	+ 0,8	„	„		++	0	0
„ 408	0,0033	„ „	+ 0,8	„	„		+++	++	+
„ 634	0,004	„ „	+ 0,8	„	„		+++	++	0
„ 1502	0,0035	„ „	+ 0,8	„	Infiltrat.		++	+	+
„ 1008	0,005	„ „	+ 0,8	„	Glatt.		+++	++	++
„ 1718	0,0035	„ „	+ 0,8	„	Gross. Infilt.		+++	++	+
„ 1839	0,0035	„ „	+ 0,8	„	Glatt.		0	0	0
„ 86	0,0043	„ „	+ 0,8	„	„		+++	++	+
„ 617	0,005	„ „	+ 0,8	„	Infiltrat.		0	0	0

Protokoll vom 15. 10.

Die Vorbehandlung wurde am 25. 9. vorgenommen.

Nr.	Dosis					Intracutanprüfung 1:100	
Nr. 1412	0,003	ccm Serum	+ 0,8	Testtoxin.	Strang.	++	
„ 1402	0,004	„ „	+ 0,8	„	Glatt.	0	
„ 657	0,0033	„ „	+ 0,8	„	Strang.	0	
„ 1523	0,004	„ „	+ 0,8	„	Glatt.	0	
„ 133	0,0035	„ „	+ 0,8	„	„	0	
„ 1104	0,0033	„ „	+ 0,8	„	„	+	

Protokoll vom 7. 11.

Nr.	Dosis						
Die Meerschweinchen vom 25. 9. erhalten:							
Nr. 1105	0,005	ccm Serum	+ 0,8	Testtoxin.	Glatt.	0	
„ 1911	0,005	„ „	+ 0,8	„	„	?	
„ 826	0,005	„ „	+ 0,8	„	„	0	
Die Meerschweinchen vom 21. 10. erhalten:							
Nr. 1166	0,004	ccm Serum	+ 0,8	Testtoxin.	Strang.	++	
„ 882	0,0033	„ „	+ 0,8	„	Infiltrat.	+	
„ 1338	0,002	„ „	+ 0,8	„	„	+	Tot 17. 9.
„ 631	0,005	„ „	+ 0,8	„	Strang.	++	
Die Meerschweinchen vom 24. 10. erhalten:							
Nr. 354	0,004	ccm Serum	+ 0,8	Testtoxin.	Glatt.	+	
„ 614	0,005	„ „	+ 0,8	„	„	+	
„ 1401	0,0015	„ „	+ 0,8	„	Strang.	+	
„ 1288	0,0025	„ „	+ 0,8	„	Glatt.	+	
„ 1022	0,0028	„ „	+ 0,8	„	Infiltrat.	+	Tot 17. 11.
Die Meerschweinchen vom 28. 10. erhalten:							
Nr. 920	0,005	ccm Serum	+ 0,8	Testtoxin.	Infiltrat.	++	
„ 160	0,0018	„ „	+ 0,8	„	Glatt.	++	
Das Meerschweinchen vom 29. 10. erhält:							
Nr. 308	0,0033	ccm Serum	+ 0,8	Testtoxin.	Glatt.	+	Tot 22. 11.

Schon aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Verhältnisse nicht so einfach liegen, als man erwarten würde. Vor allem zeigt sich, dass durchaus nicht die Tiere, welche eine unterneutralisierte Mischung erhalten und dementsprechend auch Diphtherievergiftungserscheinungen gezeigt



haben, auch immun geworden sind. Es sind zwar, wie aus den obigen Protokollen hervorgeht, einige Tiere, welche Infiltrate und Nekrosen gezeigt haben, immun geworden, aber die Mehrzahl dieser Tiere ist empfindlich geblieben. Andererseits sind auch Tiere, welche gar keine Krankheitserscheinungen dargeboten haben, vollkommen immun geworden. Um nun ein Bild von der Bedeutung des freien Toxinüberschusses für die Immunisierung zu gewinnen, musste man ein genau ausgewertetes Toxin-Antitoxingemisch zur Immunisierung verwenden. Es wurde deshalb der Glatt- und der Todwert des Gemisches bestimmt, und die hieraus überlebenden Tiere 50 Tage nach der Injection mittelst subcutaner Injection geprüft.

Protokoll vom 21. 11.

Meerschw. Nr.	Gew. g	Menge d. Serums	Menge d. Toxins	Befund	Subcut. Immunitätsforschung am 10. 1.
1609	250	0,1	0,80	Gross. Inf. a. 23.11., a. 16.11. Paralyse, am 17. 12. tot.	—
1529	250	0,1	0,79	Gross. Inf., hart, erholt sich, am 16. 12. Paralyse.	0,04 ccm Diphtherietoxin, bleibt gesund.
1421	250	0,1	0,78	Kleines Infiltrat., Paralyse, erholt sich.	do.
1023	250	0,1	0,77	Kleines Infilt., Paralyse, am 16. 12. Paral., a. 18. 12. tot.	—
1769	250	0,1	0,76	Kleiner Strang.	0,04 ccm Diphtherietoxin, bleibt gesund.
197	250	0,1	0,75	Spur, Strang.	0,04 ccm Diphtherietoxin, am 12. 1. tot.
1420	250	0,1	0,74	Spur, harter.	0,04 ccm Diphtherietoxin, bleibt gesund.
1451	250	0,1	0,73	Spur.	do.
1661	250	0,1	0,72	Sicher glatt.	do.

Controllen: 0,005 ccm Toxin, tot am 15. 1.; 0,01 ccm Toxin, tot am 12. 1.

Aus diesem Versuche kann man wohl schliessen, dass dem überschüssigen Toxin für die Entstehung der Immunität keine Bedeutung zukommt, denn wie in den zahlreichen anderen Versuchen zeigt sich auch hier, dass die Tiere, welche noch freies Toxin erhalten haben, durchaus keinen höheren Procentsatz an immunen Tieren stellen als die Tiere, welche überschüssiges Antitoxin erhalten haben.

Dass auch die durch die lange Dauer der gegenseitigen Einwirkung eintretende Verfestigung der Toxin-Antitoxinverbindung keinen schädigenden Einfluss nimmt auf die Entstehung der Immunität, beweist der

Versuch vom 17. 12.

Von der am 8. 11. hergestellten, also 39 Tage im Eisschrank stehenden Toxin-Antitoxinmischung, erhalten 4 Meerschweinchen je 2 bzw. 3 ccm; die Mischung hatte die Zusammensetzung: 50 ccm Toxin + 0,48 ccm Serum.

Subcutane Prüfung mit der 10 fach tödlichen Dosis am 29. 1.

Meerschweinchen Nr. 23 erhält 2 ccm der Mischung
" " 1599 " 2 " " "
" " 753 " 2 " " "
" " 1486 " 3 " " "
} glatt.

Sämtliche 4 Tiere bleiben gesund.

20*



Dieser Versuchsausfall berechtigt wohl zur Annahme, dass die Verbindung Antitoxin-Toxin in jedem Falle, **auch bei langer Dauer**, der **gegenseitigen Einwirkung im Organismus langsam zerlegt wird**.

Diese Beobachtung ist deshalb von Wichtigkeit, weil daraus hervorgeht, dass eine solche für wirksam befundene Mischung ohne Einbusse seiner Wirksamkeit lange im Eiskasten lagern darf.

Es hängt also die Immunität durchaus nicht von der Menge des überschüssigen Toxins und auch nicht von der Dauer der gegenseitigen Einwirkung ab, sondern es scheinen hier eine ganze Reihe von Faktoren eine Rolle zu spielen. In erster Linie darf die Individualität des Organismus nicht unterschätzt werden.

In unserer zweiten Arbeit über die Immunisierung von Meerschweinchen mit entgiftetem Tetanustoxin konnten v. Eisler und ich ebenfalls zeigen, dass bei einer Serie von vollkommen gleichbehandelten Tieren doch eines oder das andere sich vorfindet, das trotz gleicher Vorbehandlung kein Tetanusantitoxin gebildet hatte. Mit dieser Schwierigkeit wird man bei solchen Versuchen immer rechnen müssen.

Es war also die Aufgabe der vorliegenden Untersuchung, die Bedingungen herauszufinden, unter welchen man beim Meerschweinchen durch eine einzige Injection Immunität erzwingen kann.

Bedeutung der Toxinmengen.

Es lag nahe, daran zu denken, dass eine grosse Menge von Antigen, d. h. Diphtherietoxin, eine grosse Bedeutung hätte für die Erzielung einer hohen Immunität, da wir ja wissen, dass die Menge der gebildeten Antikörper in gewisser Abhängigkeit steht von der Menge des einverleibten Antigens.

Protokoll vom 2. 9.

Nr.		erhält		Toxin		des		Serums.	
Nr.	762	erhält	4 ccm	Toxin	+0,04	des	200 fachen	Serums.	5. 9. grosses Inf., 6. 9. tot.
„	1539	„	4 „	„	+0,08	„	200 „	„	Glatt.
„	1290	„	4 „	„	+0,2	„	200 „	„	„
„	1691	„	4 „	„	+0,4	„	200 „	„	„
„	1269	„	8 „	„	+0,08	„	200 „	„	5. 9. breites Inf., 11. 9. tot.
„	522	„	8 „	„	+0,4	„	200 „	„	Glatt.

Am 16. 9. wurde die intracutane Prüfung mit 3 Verdünnungen vorgenommen:

	1:100	1:500	1:1000
Nr. 1539	+	+	?
„ 1290	+	+	?
„ 1691	+++	++	+
„ 522	++	+	+

Die Tiere, welche die gleiche Menge Serum am selben Tage erhalten haben, zeigen

I.	+++	++	++
II.	+++	++	+
III.	+++	++	+

Am 19. 9. wurde derselbe Versuch wiederholt:

Meerschweinchen Nr. 120 erhält 4 ccm Toxin + 0,04 Serum. Tot am 15. 10.
„ „ 461 „ 4 „ „ + 0,44 „ „ „ 16. 9.



Meerschweinchen Nr.		erhält	ccm Toxin		Serum.	
Meerschweinchen Nr.	597	erhält	4 ccm Toxin	+ 0,048	Serum.	Glatt.
„ „	1001	„	4 „ „	+ 0,052	„	„
„ „	1073	„	4 „ „	+ 0,052	„	„
„ „	707	„	4 „ „	+ 0,06	„	„
„ „	1509	„	4 „ „	+ 0,06	„	„
„ „	1422	„	4 „ „	+ 0,07	„	„

Am 1. 10. wurden 4 Tiere dieser Serie intracutan geprüft und zwar:

		1:100	1:500
Meerschweinchen Nr.	120	++	++
„ „	461	++	++
„ „	1001	++	+
„ „	1509	++	+

Die Tiere, welche die gleiche Menge Serum am selben Tage erhalten hatten, wurden ebenfalls geprüft und ergaben:

Meerschweinchen Nr.	993	erhält	0,04	ccm Serum	++	+
„ „	1613	„	0,05	„ „	++	+
„ „	1844	„	0,06	„ „	+++	+
„ „	1235	„	0,08	„ „	+++	++

Am 15. 10. wurden sämtliche Tiere dieser Serie gegenüber der Dosis von 1:100 intracutan geprüft und ergaben:

Meerschweinchen Nr.	597	+
„ „	1001	+
„ „	1073	0
„ „	707	+
„ „	1509	+
„ „	1422	+

Die Serumkontrollen wurden ebenfalls geprüft:

Meerschweinchen Nr.	993	++
„ „	1613	+++
„ „	1844	++
„ „	1235	+++

Am 24. 11. wurden diese Tiere wieder geprüft und erwiesen sich auch bei subcutaner Injection von 100 tödlichen Dosen ausnahmslos als immun, die Serumcontrollen hingegen blieben sämtlich empfindlich.

Aus diesen Versuchen scheint schon hervorzugehen, dass die Menge des Diphtherietoxins gar keine so grosse Rolle spielt, wie man auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen annehmen könnte.

Um nun die Bedeutung der Toxinmenge und die Bedeutung des überschüssigen, nicht vollständig neutralisierten Toxins festzustellen, wurde folgender Versuch gemacht:

Protokoll vom 29. 10.

15 ccm Serum + 0,13 200faches Serum, seit 7. 10. im Eisschrank.

Meerschw. Nr.	325	erhält	2,0 ccm.	Kleines hartes Infiltrat, Nekrose, erholt sich.
„ „	1392	„	2,0 „	„ „ „ „ „ „
„ „	453	„	0,5 „	Glatt.
„ „	1595	„	0,5 „	„
„ „	606	„	0,2 „	„
„ „	1189	„	0,2 „	„

Bei dieser Mischung muss also doch eine gewisse Menge von Toxin überschüssig gewesen sein, da 2 ccm ein Infiltrat erzeugt haben. Hier

handelte es sich also um einen Versuch mit unterneutralisiertem Toxin. Der Parallelversuch war ganz genau so angestellt, nur war das Toxin überneutralisiert.

15 ccm Toxin + 0,14 ccm des 200fachen Serums, seit dem 7.10. im Eisschrank.

Meerschweinchen	Nr.	1932	erhält	2,0 ccm.	Glatt.	
„	„	331	„	2,0	„	„
„	„	519	„	0,5	„	„
„	„	244	„	0,5	„	„
„	„	860	„	0,2	„	„
„	„	820	„	0,2	„	„

Am 24. 11., also nach 26 Tagen, wurde die erste Prüfung vorgenommen. Sämtliche Tiere haben, wenn auch schwach, reagiert, und zwar in vollkommen gleicher Weise, so dass auch nicht der geringste Fingerzeig vorhanden war, wo die Fehlerquelle bei diesen Experimenten zu suchen ist.

Am 1. 12. werden dieselben Tiere wieder geprüft und es ergibt sich, dass die Tiere 325, 1392, 1595, 453 und 1189 immun sind, das Tier 606 hingegen nicht. Diese Tiere stammen sämtlich aus der Serie, welche mit dem unterneutralisierten Gemenge vorbehandelt worden waren, von dem 2 ccm eben noch ein hartes Infiltrat verursacht haben. Das Tier 606 hat nur $^2/_{10}$ ccm dieses Gemisches erhalten und war selbst bei der zweiten Prüfung nicht immun.

Am 9. 12. wurden die Tiere nochmals geprüft und es zeigte sich, dass sämtliche Tiere nun gegenüber der intracutanen Injection 1:100 immun waren.

Wie verhalten sich nun die Tiere, welche am selben Tage mit einer überneutralisierten Mischung injiciert worden waren?

Während am 24. 11. noch sämtliche Tiere sich empfindlich erwiesen haben, zeigte sich bei der Prüfung am 1. 12., dass die Tiere 820 und 1932 immun waren, während die Tiere 331, 244, 860 und 519 empfindlich geblieben waren. Am 9. 12. wurde dieselbe Prüfung wiederholt und es ergab sich, dass die Tiere 244, 820, 1932, 519 und 331 immun geworden, resp. geblieben waren, und dass nur das Tier 860 empfindlich blieb.

Was lehrt uns nun dieser Versuch?

1. Die Immunität wurde erst 31 Tage nach der Injection desunterneutralisierten Gemisches nachweisbar.

2. Die Tiere, welche mit dem überneutralisierten Gemisch vorbehandelt waren, zeigten nach 31 Tagen nur in einem Drittel der Fälle Immunität gegenüber den Tieren, welche mit nicht vollkommen neutralisierten Gemischen vorbehandelt worden waren. Nach 40 Tagen hat sich das Verhältnis in dem Sinne geändert, dass alle Tiere bis auf eines, das die geringste Dosis des überneutralisierten Gemisches erhalten hatte, immun waren. Dabei zeigte sich in diesem Versuch noch keine wesentliche Abhängigkeit des Eintrittes der Immunität von der Grösse der erhaltenen Toxindosis. Wenigstens haben sich eventuelle Unterschiede nach 40 Tagen Incubationszeit vollkommen verwischt; denn daraus, dass das Tier 860 keine Immunität besass, lassen sich noch keine bindenden

Schlüsse ziehen. Am 13. 1. wurden sämtliche Tiere mit 40 fach tödlicher Dosis subcutan geprüft; es ist kein einziges gestorben.

Am 4. 11. wurde derselbe Versuch wiederholt, und zwar infolgender Anordnung:

150 ccm Diphtherietoxin werden mit 1,7 ccm des 200 fachen Serums gemischt und nach 24 stündigem Stehen injiciert. Und zwar erhält das Meerschweinchen:

Nr.	1813	5,0	ccm.	Kleines Infiltrat.
„	908	5,0	„	„ „
„	532	5,0	„	„ „
„	796	1,0	„	Glatt.
„	885	1,0	„	„
„	1784	1,0	„	„
„	526	0,6	„	„
„	295	0,6	„	„
„	1987	0,6	„	„
„	927	0,2	„	„
„	1291	0,2	„	„
„	1335	0,2	„	„

Da aus dem vorherigen Versuch hervorgegangen war, dass bei ungefähr 60 pCt. der Tiere nach 30 Tagen keine Immunität vorhanden war, so wurde in diesem Versuch die Prüfung erst nach 36 Tagen vorgenommen.

Die Intracutanprüfung am 9. 12. ergab nun das folgende Resultat: Immun erwiesen sich die Meerschweinchen 1813, 908, 532 und 295. Sämtliche anderen Tiere zeigten eine schwache aber deutliche Reaktion. Von den vier Tieren, welche sich immun erwiesen, haben drei Tiere 5 ccm dieser Toxinmischung erhalten. Das Tier 295 hat nur 0,6 ccm dieser Mischung erhalten. Aus diesem Versuche scheint hervorzugehen, dass der Eintritt der Immunität doch in gewissem Grade von der Menge des injicierten Toxins abhängig ist. Am 13. 1. wurden die Tiere durch subcutane Injection der 40- bzw. 80 fach tödlichen Dosis geprüft; es starben die Tiere 526 und 1784. Es haben also die oben angeführten Versuche dafür gesprochen, dass der Toxinmenge innerhalb gewisser Grenzen doch keine so grosse Bedeutung zukommen könne. Immerhin muss aber zugegeben werden, dass dieser Versuch dafür spricht, dass ceteris paribus doch bei Einverleibung einer grösseren Toxinmenge die Immunität etwas früher, aber nicht unter 35 Tagen, auftritt. Sämtliche Versuche schienen mir eher darauf hinzudeuten, dass das zeitliche Moment die Hauptrolle spielt. Für diese Ansicht spricht auch der Versuchsausfall vom 9. 12. Die in diesem Versuche verwendeten Tiere sind in der in der Tabelle angegebenen Weise subcutan vorbehandelt. Die verwendete Toxindosis betrug stets 0,31 ccm Testtoxin.

Pferdenamen	Datum d. Prüfung	Serumverdünnung	Meerschw. Nummer	Befund		Intracutanprüf. 1:100
Oktant	25. 10.	0,004	86	29. 10.	0.	0
Pallasch	25. 10.	0,0033	87	29. 10.	0.	0
Rebus	25. 10.	0,0025	88	29. 10.	0.	0
Renette	25. 10.	0,00285	90	28. 10.	Spur Inf., 29.10. 0.	0
Rival	25. 10.	0,005	91	29. 10.	0.	0
Tölpel	25. 10.	0,0033	92	29. 10.	0.	0

Pferdenamen	Datum d. Prüfung	Serumverdünnung	Meerschw. Nummer	Befund	Intracutanprüf. 1:100
Oktant	29. 10.	0,003	94	30. 10. Strang., 2. 11. 0.	0
Rebus	29. 10.	0,002	96	2. 11. 0.	0
Rival	29. 10.	0,0033	97	2. 11. 0.	0
Tölpel	29. 10.	0,002	98	30. 10. Strang., 2. 11. 0.	+
Nr. 366	30. 10.	0,0025	1	31. 10. „ tot 21. 11.	
„ 370	30. 10.	0,00355	3	1. 11. „ 3. 11. 0.	0
„ 372	30. 10.	0,004	5	1. 11. „ 4. 11. tot.	
„ 374	30. 10.	0,004	7	3. 11. 0.	0
„ 380	30. 10.	0,00385	9	3. 11. 0.	0
Lambert, Oktant	4. 11.	0,003	11	8. 11. 0.	0
Olive, Pallasch	4. 11.	0,0033	12	8. 11. 0.	+
Reklame, Rektor	4. 11.	0,00285	15	7. 12. Strang., 8. 11. 0.	+
Sacramoso, Tölpel	4. 11.	0,0025	16	8. 11. 0.	0
Rohne	4. 11.	0,0018	20	8. 11. kleines Infiltrat	0
Salome	4. 11.	0,0018	21	7. 11. Strang., 8. 11. 0.	0
Sara	4. 11.	0,0022	22	8. 11. hartes Infiltrat.	0

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass von 20 Tieren 17 immun geworden und nur 3 empfindlich geblieben sind. Von diesen 3 Tieren, die eine deutliche Reaktion geboten haben, stammen 2 von denen, bei welchen erst 35 Tage seit der ersten Injection verflossen waren, und nur ein Tier, bei dem die Injection 45 Tage zurücklag, erwies sich noch empfindlich. Dieser Versuch beweist, dass eine einmalige Injection eines glattneutralisierten Gemisches genügt, um eine hohe Immunität zu erzielen. Höchst merkwürdigerweise erreicht diese Immunität nicht etwa schon gegen den 16. Tag ihren Höhepunkt, wie wir es bei anderen Antigenen zu beobachten gewohnt sind, sondern erst nach dem 45. bis 50. Tage. Dabei scheint die Grösse der einverleibten Toxinmenge in der Tat nur eine geringe Rolle zu spielen, die sich auf eine Beschleunigung des Eintrittes der Immunität beschränkt. Auch hier zeigt sich, dass es für die Erzielung einer Immunität ohne Belang ist, ob die Tiere Krankheitserscheinungen gezeigt haben oder nicht. Es ist eben nicht der geringe eventuelle Ueberschuss von Toxin (Toxon), welcher die Immunität auslöst; denn dieser geringe Ueberschuss von freigebliebenem Diphtherietoxin wäre durchaus nicht imstande, eine so hohe Immunität herbeizuführen. Der Toxinüberschuss beträgt ja bei diesen Versuchen, insbesondere aber bei den Versuchen, bei welchen die Meerschweinchen keinerlei Krankheitssymptome gezeigt haben, höchstens $^1/_{10}$ der tödlichen Dosis. Meine Versuche an mit belichtetem Toxin vorbehandelten Tieren haben gezeigt, dass selbst nach 6 monatlicher, wiederholter Injection mit Bruchteilen der tödlichen Dosis keine Immunität beim Meerschweinchen zu erzielen ist. Es kann also der geringe allfällige Ueberschuss von freiem Toxin nicht für die entstandene Immunität verantwortlich gemacht werden.

Am 13. 1. wurden auch diese Tiere mit der 40 fachen Dosis subcutan geprüft; es starben die Tiere Nr. 90, 15 und 12. Es hat also durch die Intracutaninjection — bis auf das Tier Nr. 90 — schon das richtige Versuchsergebnis vorgelegen.

Wirkung der Getrenntinjection.

Um eine Vorstellung darüber gewinnen zu können, wie gross die Antigenmenge beim Toxin sein muss, die genügt, um nach der Resorption eine Immunität zu erzielen, bin ich von folgendem Versuch ausgegangen: Es wurde Meerschweinchen Diphtherietoxin injiciert und nach 40 bis 60 Minuten das Antitoxin nachgeschickt, so dass die Tiere sicherlich eine gewisse Menge von Diphtherietoxin resorbiert haben, wenn auch nicht das ganze einverleibte Diphtherietoxin. Wir können aber bei der raschen Bindung des Diphtherietoxins im Organismus annehmen, dass doch der grösste Teil des injicierten Diphtherietoxins wirklich im Organismus gebunden wurde. Die zu diesem Versuche benützten Meerschweinchen verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. Becher.

Am 14. 5. 1913 erhielten diese Meerschweinchen die 2-, 4- bzw. 8fache Dosis letalis von Diphtherietoxin. Farland vom 8. 6. 0,09, Titre 0,0125, in das Herz injiciert. Nach 20 bzw. 45 Minuten wurden 20, 40 und 80 Immunitätseinheiten eines 800fachen Serums intracardial nachinjiciert.

Meerschweinchen Nr. 788 (245 g Gew.) und 731 (250 g) erhalten 0,0025 Toxin (2fach). Nach 45 Minuten 20 Immunitätseinheiten. Glatt.

Meerschweinchen Nr. 720 (265 g) und 775 (270 g) erhalten 0,05 Toxin (4fach). Nach 45 Minuten 40 Immunitätseinheiten. Glatt.

Meerschweinchen Nr. 711 (240 g) und 793 (245 g) und 753 (250 g) erhalten 0,1 Toxin (8fach). 80 Immunitätseinheiten nach 20 Minuten. Glatt.

Nach 80 Tagen (5. 8.) wurden diese Meerschweinchen subcutan auf ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber Diphtherietoxin geprüft. Die Tiere, die die 2fache letale Dosis erhalten hatten:

Meerschweinchen Nr. 788 erhält 0,02 ccm Toxin. Tot am 8. 8.
" " 731 " 0,06 " " " " 8. 8.

Die Tiere, die die 4fache letale Dosis erhalten hatten:

Meerschweinchen Nr. 720 erhält 0,02 ccm Toxin. Tot am 11. 8.
" " 175 " 0,06 " " " " 6. 8.

Die Tiere, die die 8fache letale Dosis erhalten hatten:

Meerschweinchen Nr. 711 erhält 0,02 ccm Toxin. Tot am 7. 8.
" " 793 " 0,06 " " " " 7. 8.
" " 753 " 0,1 " " " " 7. 8.

Controlltiere:

Meerschweinchen Nr. 512 erhält 0,008 ccm Toxin. Tot am 12. 8.
" " 321 " 0,009 " " " " 9. 8.
" " 204 " 0,01 " " " " 8. 8.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass selbst die Tiere, welche die 8fache letale Dosis erhalten haben, keine Spur einer Immunität besitzen.

Eine andere Serie von Meerschweinchen habe ich zur intracutanen Auswertung benützt, da doch nicht ausgeschlossen war, dass der Impuls zur Antitoxinbildung nicht ausreichend war. Es wurden die Meerschweinchen, welche intracardial die 4fache tödliche Dosis Diphtherietoxin 0,05, und nach den angegebenen Intervallen 4 Immunitätseinheiten erhalten hatten, am 11. 8. intracutan geprüft.

	Nr.							
Meerschweinchen	Nr. 742	erhält	das	Serum	nach	20	Minuten.	Tot am 14. 9.
„	„ 1404	„	„	„	„	30	„	
„	„ 726	„	„	„	„	40	„	
„	„ 312	„	„	„	„	40	„	
„	„ 571	„	„	„	„	40	„	
„	„ 901	„	„	„	„	40	„	

Protokoll vom 11. 8. Intracutanprüfung.

		1 : 100	1 : 500	1 : 1000
	Meerschweinchen Nr. 742	+++	+	+
	„ „ 1404	+++	++	+
	„ „ 726	+++	++	+
	„ „ 312	+++	+	+
	„ „ 571	+++	+	0
	„ „ 901	+++	+	0
Controlle:	„ „ 1706	+++	+	+
	„ „ 1512	+++	+	+

Am 25. 8. und am 20. 10. wurde dieser Versuch mit demselben Erfolg wiederholt. Es ergab sich also, trotzdem diese Meerschweinchen die 4fache tödliche Dosis resorbiert hatten, dass nicht die Spur einer Immunität, ja nicht einmal eine Sensibilisation zurückgeblieben war.

Auch Kretz hat auf den Rat Ehrlichs bei Pferden einen Versuch angestellt, um entscheiden zu können, ob ein übercompensiertes Toxin ebenso geeignet ist zur Antitoxinerzeugung, wie ein Toxin, das durch die präventive Injection derselben Serummenge ungiftig gemacht wurde: „Es wurden mit einem Toxin XV und einem Serum 150 4 Pferde mit übercompensierten Giftmengen immunisiert. Das Pferd Draga erhielt ein durch ca. 18 Stunden bei Zimmertemperatur abgelagertes Gemenge intravenös, Donar das gleiche Gemenge subcutan in entsprechenden Mengen und Intervallen einverleibt. Die Pferde Demagog und Dandy erhielten dieselben Quanten Serum präventiv subcutan und die entsprechenden Toxindosen 12—15 Stunden später, und zwar Demagog intravenös und Dandy subcutan injiciert.“ „Nach vollendeter Probeimmunisierung ergab die Bestimmung des Serumwertes: Draga unter 2fach, Donar 3fach, Demagog 20fach und Dandy 500fach.“

Auf Grund dieses Versuches nahm Kretz seinen Einwand gegen die Ehrlichsche Erklärung der chemischen Neutralisation beider Componenten zurück.

Meine Versuche sprechen ebenfalls dafür, dass eine Bindung zwischen Toxin und Antitoxin stattfinden muss, die erst sehr langsam im Organismus gespalten wird.

Combinierte Impfung.

Verfolgt man das Verhalten der Tiere, welche zuerst eine Toxinantitoxinmischung erhalten und später eine intracutane Prüfung durchgemacht haben, so zeigt sich, dass die grösste Anzahl der so vorbehandelten Tiere eine hohe Immunität besass. Folgende Protokolle mögen dieses Verhalten veranschaulichen:



Protokoll vom 5. 9.

Meerschweinchen Nr. 61	erhält am	12. 7.	0,0015 Serum	+ 0,3	Testtoxin.	Glatt.
" " 62	" "	15. 7.	0,0018 "	+ 0,3	"	"
" " 63	" "	12. 7.	0,0014 "	+ 0,3	"	"
" " 64	" "	15. 7.	0,00285 "	+ 0,3	"	"
" " 67	" "	15. 7.	0,0028 "	+ 0,3	"	"
" " 68	" "	15. 7.	0,0025 "	+ 0,3	"	Strang.
" " 74	" "	15. 7.	0,0033 "	+ 0,3	"	Glatt.
" " 81	" "	15. 7.	0,004 "	+ 0,3	"	Strang.
" " 82	" "	15. 7.	0,00285 "	+ 0,3	"	Glatt.
" " 80	" "	21. 7.	0,005 "	+ 0,3	"	"

Intracutane Prüfung.

		1 : 100	1 : 500	1 : 1000
Meerschweinchen Nr. 61	5. 9.	+	0	0
	16. 9.	0	0	0
" " 62	5. 9.	+++	+++	+++
	16. 9.	+++	+++	+++
" " 63	5. 9.	+	?	0
	16. 9.	0	0	0
" " 64	5. 9.	+	?	0
	16. 9.	0	0	0
" " 67	5. 9.	+	+	0
	16. 9.	0	0	0
" " 68	5. 9.	0	0	0
	16. 9.	0	0	0
" " 80	5. 9.	++	+	0
	16. 9.	0	0	0
• " " 81	5. 9.	+++	++	+
	16. 9.	0	0	0
" " 82	5. 9.	0	0	0
	16. 9.	0	0	0

Auch die Tiere vom 29. 7. zeigen dasselbe Verhalten:

Meerschweinchen Nr. 577	25. 8.	0	0	0
	16. 9.	0	0	0
" " 1839	25. 8.	0	0	0
	16. 9.	0	0	0
" " 1442	25. 8.	++	+	+
	16. 9.	0	0	0
" " 408	25. 8.	+++	++	+
	16. 9.	0	0	0
" " 634	25. 8.	+++	++	0
	16. 9.	0	0	0
" " 1149	25. 8.	++	0	0
	16. 9.	0	0	0

Dass es sich hier wirklich bei diesen Tieren um eine hohe Immunität gehandelt hat, die auch gegenüber der subcutanen Injection standhielt, geht aus dem Versuche vom 2. 10. hervor.

Meerschweinchen Nr. 62	erhält	0,02 ccm	Toxin subcutan.	Tot am 7. 10.
" " 508	"	0,04 "	" "	Glatt.
" " 63	"	0,06 "	" "	"

Meerschweinchen	Nr.	67	erhält	0,1	ccm	Toxin subcutan.	Kleines Infiltrat.
"	"	68	"	0,1	"	" "	Glatt.
"	"	74	"	0,1	"	" "	"
"	"	73	"	0,2	"	" "	"
"	"	634	"	0,3	"	" "	"
"	"	80	"	0,3	"	" "	"
"	"	81	"	0,4	"	" "	"
"	"	408	"	0,5	"	" "	Strang.
"	"	1442	"	0,5	"	" "	Kleines Infiltrat.
"	"	82	"	1,0	"	reines Toxin.	Kleiner Strang.

Controlltiere:

Meerschweinchen	Nr.	712	erhält	0,005 ccm.	Tot am 6. 10.
"	"	906	"	0,007 "	" " 6. 10.
"	"	1004	"	0,01 "	" " 5. 10.

Die Meerschweinchen, welche als erste Injection eine Mischung von Toxin und Antitoxin und als zweite Injection eine minimale Dosis von reinem Diphtherietoxin erhalten haben, haben also eine hohe Immunität erworben, welche der 200fachen tödlichen Dosis standhielt. Bei diesen Tieren wurde die intracutane Injection erst einige Wochen später vorgenommen; da es sich aber darum handelte, möglichst durch eine Injection binnen kurzer Zeit eine hohe aktive Immunität zu erzielen, so wurde in einer Reihe von Versuchen die Mischung von Toxin und Antitoxin subcutan und Diphtherietoxin in den entsprechenden Verdünnungen intracutan gleichzeitig injiciert.

Protokoll vom 2. 10.

1. 2,4 ccm Toxin + 0,12 ccm Serum. Davon erhält:

Meerschweinchen Nr. 1232 0,8 ccm. Tot am 4. 10.
" " 1951 0,8 " " " 4. 10.
" " 1459 0,8 + 0,1 ccm der Verdünnung 1:100 intracutan. Keine Reaktion. Tot am 4. 10.

2. 2,4 ccm Toxin + 0,15 ccm Serum. Davon erhält:

Meerschweinchen Nr. 1205 0,8 ccm. Tot am 4. 10.
" " 878 0,8 " " " 4. 10.
" " 1535 0,8 + 0,1 ccm intracutan. Hautstelle negativ. Tot am 4.10.

3. 2,4 ccm Toxin + 0,018 ccm Serum. Davon erhält:

Meerschweinchen Nr. 1910 0,8 ccm. Tot am 4. 10.
" " 538 0,8 " " " 5. 10.
" " 1184 0,8 + 0,1 ccm intracutan. Hautstelle negativ. Tot am 4.10.

4. 2,4 ccm Toxin + 0,021 ccm Serum. Davon erhält:

Meerschweinchen Nr. 1804 0,8 ccm. Kleines Infiltrat. Hielt aus.
" " 435 0,8 " " " " " Tot erst am 4. 11.
" " 494 0,8 + 0,1 ccm intracutan. Tot am 4. 10.

5. 2,4 ccm Toxin + 0,03 ccm Serum. Davon erhält:

Meerschweinchen Nr. 38 0,8 ccm. Glatt.
" " 1867 0,8 " "
" " 1148 0,8 + 0,1 ccm intracutan. Hautstelle positiv. Tot am 4.10.



6. 2,4 ccm Toxin + 0,06 ccm Serum. Davon erhält:

Meerschweinchen Nr. 912 0,8 ccm. Glatt.
„ „ 1146 0,8 „ „
„ „ 1785 0,8 + 0,1 ccm intracutan. Hautstelle negativ. Glatt.

7. 2,4 ccm Toxin + 0,3 ccm Serum. Davon erhält:

Meerschweinchen Nr. 933 0,8 ccm. Glatt.
„ „ 377 0,8 „ „
„ „ 1231 0,8 + 0,1 ccm intracutan. Hautstelle negativ. Glatt.

Diese Tiere wurden am 15. 10. intracutan mit der Verdünnung 1 : 100 geprüft. Sämtliche Tiere haben mit geringen Quantitätsunterschieden positiv reagiert. Am 27. 10. wurden sie abermals intracutan mit der Verdünnung 1 : 100 geprüft und es erwies sich:

Meerschweinchen Nr. 1804 stirbt am 28. 10.
„ „ 435 bekommt eine Paralyse, reagiert aber negativ, stirbt am 4. 11.
„ „ 1867 bleibt immun.
„ „ 933 „ „

Empfindlich sind geblieben die Tiere Nr. 912, 1146 und 1231.

Es hat sich also hier gezeigt, dass die gleichzeitige Subcutan- und Intracutaninjection nicht imstande ist, eine Immunität mit einem Schlage zu erzielen. Hingegen war auffallend, dass die Tiere sich gegenüber der Intracutaninjection so ausserordentlich empfindlich erwiesen haben. Denn die Tiere Nr. 494 und 1148, von denen beide Begleittiere überlebt haben, sind auf die minimale Dosis von 1 mg Diphtherietoxin am 4. 10. nach 2 Tagen eingegangen. Es scheint also die gleichzeitige Injection von Bruchteilen der einfach tödlichen Dosis von Diphtherietoxin an verschiedenen Körperstellen die Wirkung des Toxins ausserordentlich zu verstärken.

Da bei diesen Tieren durch das Bestreben, mit unterneutralisierten Dosen zu arbeiten, und durch die intracutane Injection eine so hohe Sterblichkeit der Versuchstiere eingetreten ist, so wurde in dem Versuche vom 6. 10. das Prinzip festgehalten, die subcutane Injection mit einem überneutralisierten Gemisch und die intracutane Injection mit schwächeren Diphtherietoxin-Verdünnungen von 1 : 100 und 1 : 500 vorzunehmen. Die Tiere mussten diesen Eingriff glatt überstehen und gleichzeitig darüber Aufschluss geben, ob wirklich durch die gleichzeitige Intracutaninjection von Diphtheriegift eine Verstärkung der Giftwirkung herbeigeführt wird.

Protokoll vom 6. 10.

1. 2,4 ccm Toxin + 0,21 ccm Serum. Jedes Tier bekommt 0,6 ccm von der Mischung.

Nr.			
Nr. 494	glatt.		Diese beiden Tiere erhalten zur Controlle der Wirkung der Intracutaninjection nur die subcutane Injection.
„ 1535	„		
„ 729	„	Intracutanreaktion positiv.	Die beiden Tiere erhalten die subcutane Injection des Diphtherie-Antitoxingemisches und intracutan 1 : 100.
„ 1205	„	„ „	
„ 1910	„	Reaktion positiv.	Subcutan Diphtherie-Antitoxingemisch + 1 : 500 intracutan.
„ 78	„	„ „	



2. 2,4 ccm Toxin + 0,024 ccm Serum.

Nr.	322	glatt.	Die Tiere erhalten die Subcutaninjection allein.		
„	1749	„	„ „ „ „ „ „		
„	167	„	Intracutanreaktion positiv.	Subcutaninjection des Diphtherie-Antitoxingemisches und Intracutaninjection von 1:100.	
„	756	„	„ „		
„	1993	„	Subcutan Diphtherie-Antitoxingem.	+ 1:500	Intracutanreaction negat.
„	1504	„	„ „ „ „	+ 1:500	„ „

3. 2,4 ccm Toxin + 0,027 ccm Serum.

Nr.	1663	glatt.	Subcutaninjection allein.		
„	1148	„	„ „		
„	908	„	Subcutan Diphtherie-Antitoxingem.	+ 1:100	Intracutanreaction negat.
„	771	„	„ „ „ „	+ 1:100	„ „
„	1184	„	„ „ „ „	+ 1:500	„ „
„	554	„	„ „ „ „	+ 1:500	„ „

4. 2,4 ccm Toxin + 0,03 ccm Serum.

Nr.	1951	glatt.	Subcutaninjection allein.		
„	220	„	„ „		
„	1956	„	Subcutan Diphtherie-Antitoxingem.	+ 1:100	Intracutanreaction negat.
„	1354	„	„ „ „ „	+ 1:100	„ „
„	1449	„	„ „ „ „	+ 1:500	„ „
„	878	„	„ „ „ „	+ 1:500	„ „
„	1826	„	„ „ „ „	+ 1:500	„ „

Nach 9 Tagen, am 15. 10. wurden 12 Tiere intracutan mit der Verdünnung 1 : 100 geprüft, um festzustellen, ob durch die Simultanimpfung bereits eine Immunität eingetreten sei. Diese 12 Tiere wurden so ausgewählt, dass für jede Fragestellung ein Tier verwendet wurde. Es hat sich nun gezeigt, dass nach 9 Tagen bei keinem einzigen Tier eine Immunität eingetreten war. Daraus geht hervor, dass selbst bei starker Ueberneutralisation der passive Schutz nach 9 Tagen schon erloschen und der aktive Schutz noch nicht wirksam ist. Nach 21 Tagen wurden dann sämtliche 24 Tiere intracutan geprüft und jetzt hatte sich das Versuchsergebnis in dem Sinne geändert, dass von den 12 Tieren, die nach 9 Tagen schon geprüft worden waren, 4 Tiere, von denen, welche noch nicht geprüft worden waren, 3 Tiere sich immun erwiesen. Aus diesem Versuchsausfall muss man schliessen:

1. Wird die subcutane und die intracutane Impfung gleichzeitig vorgenommen, so resultiert noch keine Immunität.

2. Die intracutane Impfung darf auch nicht vor 9 Tagen vorgenommen werden, wenn man eine Immunität erzielen will. Denn es zeigt sich, dass die nach 9 Tagen vorgenommene Intracutanprüfung auf das Eintreten der Immunität anscheinend ohne Einfluss gewesen ist; denn bei der Prüfung nach 21 Tagen haben die intracutan geprüften Tiere keinen höheren Procentsatz an immunen Tieren aufgewiesen, als die einmal subcutan injicierten Tiere.

3. Zum Auftreten einer Immunität nach einer subcutanen Injection von überneutralisierten Toxingemischen kommt es erst sehr spät zur Entwicklung einer aktiven Immunität.

4. Die Tiere, welche sich nach 21 Tagen immun erwiesen haben, waren sämtlich mit hoch überneutralisierten Gemengen injiciert worden, so dass der freie Toxinüberschuss wirklich nicht die Bedeutung besitzt, die aus den früheren Arbeiten anzunehmen ist.

Am 19. 11. wurden nun die Tiere, welche am 27. 10., also nach 21 Tagen, das erstemal intracutan geprüft worden waren, wieder intracutan geprüft und jetzt zeigte sich, dass von den 12 Tieren 11 immun waren, und ein einziges Tier (Meerschweinchen Nr. 1956) empfindlich geblieben war. Die am 4. 12. vorgenommene subcutane Immunitätsprüfung ergab folgendes Resultat:

Protokoll vom 4. 12.

Subcutane Injection von concentriertem Diphtheriegift. Als Texttoxin wurde ein Toxin verwendet, von dem 5 mg ein Meerschweinchen am 5. Tage töteten.

Meerschweinchen	Nr. 1956	erhält	0,05 ccm	reines Texttoxin subcutan. Am 5. 12. kleines Infiltrat, 6. 12. grosses Infiltrat, 7. 12. tot.
„	„ 1205	„	0,1	„ reines Texttoxin subcutan.
„	„ 1993	„	0,1	„
„	„ 322	„	0,2	„
„	„ 494	„	0,2	„
„	„ 1749	„	0,2	„
„	„ 167	„	0,2	„
„	„ 878	„	0,3	„
„	„ 1910	„	0,4	„
„	„ 1951	„	0,5	„
„	„ 1663	„	0,5	„
„	„ 1184	„	0,6	„

Alle Tiere bis auf Nr. 1956 sind am 12. 12. gesund.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass nach 43 Tagen 11 von 12 Tieren immun waren. Die Immunität war 43 Tage nach der subcutanen Injection von überneutralisiertem Toxin und 22 Tage nach der intracutanen Prüfung eingetreten. Auch hier zeigt sich, dass die gleichzeitige Intracutanimpfung ohne jede Rückwirkung auf den Eintritt der Immunität geblieben ist. Dass es sich hier nicht bloss um eine Immunität der Haut, sondern um eine Immunität des gesamten Organismus gehandelt, beweist der Ausfall der subcutanen Prüfung. Schon in diesem Versuche hat das Tier 1184 sogar die 120fache tödliche Dosis ohne Krankheitserscheinung vertragen. Um aber die Höhe der erreichten Immunität feststellen zu können — ohne Rücksicht auf den Antitoxingehalt — musste noch eine grosse Reihe von Tieren auf die Höhe der aktiven Immunität hin geprüft werden. So wurden die Tiere, welche am 7. 11. und 24. 11. intracutan geprüft worden waren, am 4. 12. einer subcutanen Prüfung unterzogen, und zwar erhielten die Tiere folgende Dosen Diphtherietoxin[1]):

Meerschweinchen	Nr. 1288	0,1 ccm.		
„	„ 1166	0,1	„	
„	„ 614	0,2	„	Stirbt am 6. 12.

1) Das Protokoll vom 7. 11 gibt Aufschluss über die Vorbehandlung (s. S. 296).



Meerschweinchen Nr. 1053 0,2 ccm.
" " 354 0,2 "
" " 882 0,2 "
" " 826 0,3 "
" " 1911 0,3 "
" " 1394 0,4 "
" " 160 0,4 "
" " 1455 0,5 "
" " 920 0,6 "
" " 631 0,6 "

Alle Tiere bis auf Nr. 614 überleben.

Am 9. 12. wurde dieser Versuch wiederholt, da die Immunität der meisten Tiere durch Dosen von 0,6 ccm noch nicht gebrochen wurde. Die Tiere vom 6. 10 (siehe Protokoll), welche am 15. 10., 27. 10. und 19. 11. intracutan geprüft worden waren und bei der letzten Intracutanimpfung sich bis auf eines immun erwiesen haben, wurden auch mit grossen Dosen subcutan injiciert, und zwar erhielt das Meerschweinchen

Nr. 771 0,3 ccm = 60 tödliche Dosen. 11. 12. kleines Infiltrat.
" 220 0,5 " = 100 " " 11. 12. tot.
" 1354 0,5 " Ganz kleines Infiltrat.
" 1504 0,5 " " " "
" 756 0,5 " " " "
" 1826 0,5 " Leichte Strang.
" 554 0,6 " = 120 tödliche Dosen. Strang.
" 1449 1,0 " = 200 " " Hartes Infiltrat.
" 729 1,0 " Kleines knopfförmiges Infiltrat.

Alle Tiere bis auf Nr. 220 überleben.

Die Tiere vom 2. 10. wurden am 15. 10., 27. 10. und 19. 11. intracutan geprüft und haben sich bei der letzten Prüfung, bis auf das Tier Nr. 933, immun erwiesen:

Meerschweinchen Nr. 1231 erhält 0,1 ccm (trächtig).
" " 38 " 0,5 "
" " 1867 " 0,5 "
" " 912 " 0,5 "
" " 1146 " 0,5 "
" " 1785 " 0,5 "
" " 933 " 0,5 " Tot am 10. 12.
" " 377 " 0,5 "

Alle Tiere bis auf Nr. 933 überleben.

Prüfung der Tiere vom 19. 9:

Meerschweinchen Nr. 597 erhält 0,5 ccm.
" " 707 " 0,5 "
" " 1422 " 0,5 "

Meerschweinchen Nr. 1073 erhält 0,5 ccm.
" " 1001 " 0,5 "
" " 1509 " 0,5 "

Alle Tiere überleben.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass eine einzige Injection von 0,3 ccm mit Antitoxin entgifteten Diphtherietoxins genügt, um eine Immunität im Meerschweinchen hervorzurufen. Die Menge des überschüssigen Antitoxins ist dabei ohne wesentlichen Einfluss auf den Eintritt der Immunität. Der letztere erfolgt erst nach 40—50 Tagen.



Ueber den Antitoxingehalt von Meerschweinchen, welche mit überneutralisierten Toxinmengen subcutan injiciert worden waren.

Es lag nahe, bei den Tieren, welche sich immun gezeigt hatten, eine Antitoxinprüfung vorzunehmen. Aus der Reihe der angeführten Protokolle sei das vom 6. 8. herausgegriffen.

Das Meerschweinchen Nr. 1958 hat am 9. 6. 0,8 ccm Texttoxin + 0,0025 ccm Diphtheriesorum erhalten (glatt); sein Serum verhält sich folgendermassen:

Meerschw. Nr.	1150	erhält	1	ccm	Serum	+ 0,02	ccm	Toxin.	Glatt.
„	„ 1430	„	0,5	„	„	+ 0,02	„	„	„
„	„ 695	„	0,2	„	„	+ 0,02	„	„	Klein. Infilt. am 15. 8. tot.
„	„ 1643	„	1	„	„	+ 0,04	„	„	Am 12. 8. glatt, am 16. 8. Paralyse, am 21. 8. tot.
„	„ 1541	„	0,02	„	„	+ 0,04	„	„	Starkes Inf., am 9. 8. tot.

Die Controllen verhalten sich folgendermassen:

Meerschw. Nr.	963	erhält	0,4	ccm	Toxin	+ 1,0	ccm	Kochsalz.	8. 8. tot.
„	„ 411	„	0,02	„	„	+ 1,0	„	„	9. 8. „
„	„ 1067	„	0,01	„	„	+ 1,0	„	„	10. 8. „

Aus diesem Versuche geht hervor, dass selbst nach einer einmaligen Injection des überneutralisierten Toxins nach 60 Tagen noch Antitoxine vorhanden waren. Injiciert man solchen Tieren ein einziges Mal reines Toxin, so steigt natürlich der Antitoxingehalt ausserordentlich an. Das Meerschweinchen Nr. 1442 ist dafür ein lehrreiches Beispiel. Dieses Tier hat am 2. 10. 0,5 ccm reines Diphtherietoxin erhalten und ohne Krankheitserscheinungen vertragen. Am 22. 10. wurde sein Serum geprüft:

Meerschweinchen Nr.	1460	erhält	0,5	ccm	Serum	+ 0,02	ccm	Toxin.	Glatt.
„	„ 1908	„	0,5	„	„	+ 0,05	„	„	„
„	„ 995	„	0,5	„	„	+ 0,5	„	„	Strang.
„	„ 1847	„	0,5	„	„	+ 1,0	„	„	Am 23. 10. tot.

Das Meerschweinchen Nr. 408 hat am 2. 10. ebenfalls 0,5 ccm reines Diphtherietoxin bekommen. Sein Serum verhält sich folgendermasen:

Meerschweinchen Nr.	1416	erhält	0,5	ccm	Serum	+ 0,3	ccm	Toxin.	Glatt.
„	„ 1350	„	0,5	„	„	+ 0,5	„	„	„
„	„ 1790	„	0,5	„	„	+ 0,02	„	„	„

Das Meerschweinchen Nr. 82 hat am 2. 10. 1 ccm reines Diphtherietoxin erhalten. Sein Serum verhält sich folgendermassen:

Meerschweinchen Nr.	377	erhält	0,5	ccm	Serum	+ 0,02	ccm	Toxin.	Glatt.
„	„ 836	„	0,5	„	„	+ 0,05	„	„	„
„	„ 542	„	0,5	„	„	+ 0,5	„	„	„

Das Verhalten der Controlltiere ist folgendes:

Meerschweinchen Nr.	1002	erhält	0,006	ccm	Toxin.	Tot am 25. 10.
„	„ 439	„	0,008	„	„	„ „ 27. 10.
„	„ 297	„	0,01	„	„	„ „ 24. 10.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass es mit Leichtigkeit gelingt, Meerschweinchen auf diesem Wege gegen hohe Dosen von Toxin in einem Zeitraum von etwa 40 Tagen zu immunisieren und ein Antitoxin zu ge-



winnen. Ob die aktive Immunität dem Antitoxingehalt parallel geht, kann ich jetzt noch nicht entscheiden. Entsprechende Versuche sind aber ihrer Beendigung nahe.

Interessant ist nun das Verhalten der Tiere, welche zu diesen Serumauswertungen benutzt worden sind; denn bei der Intracutanprüfung am 11. 11., also 20 Tage nach der Injection, erwiesen sich alle Tiere noch empfindlich. Am 1. 12., das ist 38 Tage nach der Subcutaninjection des neutralisierten Gemisches und 19 Tage nach der Intracutanprüfung, erwiesen sich sämtliche Tiere gegenüber der Intracutanprüfung immun. Diese Erscheinung ist umso auffallender, da auch die Tiere, welche nur sehr geringe Toxindosen (0,02, 0,05) erhalten haben, sämtlich immun geworden sind.

Wie aus dem Protokoll vom 22. 10. hervorgeht, sind die folgenden drei Tiere mit dem Serum des Tieres Nr. 1442 in folgender Weise vorbehandelt worden:

Meerschweinchen	Nr. 1460	erhielt	0,5	ccm Serum	+ 0,02	ccm	Toxin.	
„	„ 1908	„	0,5	„ „	+ 0,05	„	„	
„	„ 995	„	0,5	„ „	+ 0,2	„	„	Kleiner Strang.

Nachdem sich am 1. 12. die Tiere gegenüber der Intracutanimpfung immun gezeigt haben, wurden die Tiere am 9. 12 sämtlich subcutan mit der 100 fachen tödlichen Dosis injiciert und keines der Tiere starb im Verlaufe der Beobachtungszeit. Die mit dem Serum des Meerschweinchens Nr. 408 injicierten Tiere verhielten sich genau so.

Meerschw.	Nr. 1416	erhielt	0,5	ccm Serum	+ 0,3	ccm	Toxin.	Glatt.	bleiben gesund.
„	„ 1350	„	0,5	„ „	+ 0,05	„	„	„	
„	„ 1790	„	0,5	„ „	+ 0,02	„	„	„	

Auch diese Tiere hielten die 100 fache tödliche Dosis ohne Krankheitserscheinungen aus. Die mit dem Serum des Tieres Nr. 82 geimpften Meerschweinchen zeigten dasselbe Verhalten:

Meerschweinchen	Nr. 542	erhielt	0,5	ccm Serum	+ 0,5	ccm	Toxin.	Kleiner Strang.
„	„ 836	„	0,5	„ „	+ 0,05	„	„	Glatt.
„	„ 377	„	0,5	„ „	+ 0,02	„	„	„

Sämtliche Tiere halten die 100 fache Dosis aus. Aus diesem Versuch geht hervor, dass Tiere, welche nur 0,02 ccm Diphtherietoxin erhalten haben, das mit einem homologen Serum neutralisiert war, und 2 mal intracutan mit 1 mg Toxin geimpft worden waren, 47 Tage nach der Injection eine hohe Immunität besessen haben. Der nächstliegende Einwand, dass die Wirkung des homologen Serums noch die Immunität bedingt hat, ist nicht stichhaltig, denn die Tiere 995 und 542 haben gewiss keinen so grossen Ueberschuss an Antitoxin gehabt und haben doch eine hohe Immunität besessen. Allerdings kann bei diesen Tieren das Entstehen der Immunität auf die in dem Gemisch enthaltene Toxinmenge von 0,5 bzw. 0,2 ccm zurückgeführt werden. Dass es sich aber hier um einen aktiven Immunisierungsprocess handeln muss, geht aus dem Protokoll vom 11. 11. hervor. Am 11. 11. waren nämlich die Tiere 1460, 1908, 995, 1416, 1350, 1790, 542, 836 und 377 intracutan ge-

prüft worden und hatten sämtlich eine deutliche, wenn auch schwache intracutane Reaktion auf die Injection von 1:100 gezeigt. Infolgedessen muss man wohl die durch die Injection des homologen antitoxischen Serums entstandene Immunität als erloschen ansehen und mit der Möglichkeit rechnen, dass diese geringen Toxinmengen im Verein mit der einzigen Intracutanimpfung imstande sind, diese hohe Immunität zu verursachen.

Auf die dritte Möglichkeit haben Schattenfroh und Grassberger hingewiesen: „Wie das complicierte Toxin oder die Toxin-Antitoxinverbindung im Tierkörper zur immunisatorischen Wirkung kommt, mussten wir dahingestellt sein lassen. Wir dachten an eine weitgehende Lösung der Bindung und hielten es für möglich, dass das Gift die Immunisierungsvorgänge einleitet, während das Antitoxin die giftempfindlichen Zellen schützt. Es lässt sich aber auch die Annahme nicht von der Hand weisen, dass der Toxin-Antitoxincomplex **als solcher** noch Affinitäten im Körper findet."

Um einen Aufschluss über diese Möglichkeit zu erhalten, musste man untersuchen, in welcher Weise wiederholte Injektionen von überneutralisierten Toxinmischungen immunitäterzeugend wirken.

Versuch vom 12. 11.

30 ccm Toxin werden mit 3 ccm eines 200fachen Serums gemischt, nach 24stündigem Contact in folgenden Dosen injiciert:

Meerschw. Nr.	erhält	Meerschw. Nr.	erhält	
Meerschw. Nr. 1824	erhält 0,5 ccm.	Meerschw. Nr. 778	erhält 1,0 ccm.	
„ „ 1877	„ 0,5 „	„ „ 1372	„ 1,0 „	
„ „ 701	„ 0,5 „	„ „ 1543	„ 1,0 „	
„ „ 1914	„ 0,5 „	„ „ 712	„ 1,0 „	Tot am 4. 12.
„ „ 983	„ 0,5 „	„ „ 1341	„ 1,0 „	
„ „ 1377	„ 0,5 „	„ „ 899	„ 1,0 „	
„ „ 285	„ 0,5 „	„ „ 799	„ 1,0 „	
„ „ 255	„ 0,5 „	„ „ 414	„ 2,0 „	

Alle Tiere bis auf Nr. 712 sind glatt.

Am 15. 11. werden alle Tiere mit 1 ccm desselben Gemisches reinjiciert. Nur die Tiere 1877, 701 und 414 erhalten 2 ccm; die Tiere 899 und 1543 werden nicht injiciert, um die Wirkung der ersten Injection controllieren zu können. Am 24. 11. werden diese Tiere intracutan geprüft, und es erweisen sich nur die Tiere 701 und 285 immun. Am 1. 12. werden die Tiere abermals geprüft, und es erweisen sich immun die Tiere 701, 285, 1377, 1914, 255, 1877 und 983. Am 9. 12. erweist sich ausserdem immun das Tier Nr. 899.

Ueberblicken wir nun diesen Versuch, so ergibt sich Folgendes: Von den Tieren, die nur eine subcutane Injection bekommen haben, ist ein Tier nach 27 Tagen immun und ein Tier empfindlich. Am 24. 11., also 9 Tage nach der zweiten Injection, erweisen sich zwei Tiere immun, die zweimal injiciert worden waren, eines davon (701), das zweimal mit je 2 ccm des Gemisches injiciert worden war. Am 1. 12. erweisen sich acht Tiere und am 9. 12. neun Tiere als immun. Empfindlich geblieben sind sechs Tiere, darunter auch das Tier 414, das zweimal mit je 2 ccm des Gemisches injiciert worden war. Es scheint also, wie wenn dem



gesamten „Toxin-Antitoxincomplex als solchem nicht noch besondere Affinitäten im Körper zukommen". Praktisch geht aus diesem Versuch hervor, dass die nach drei Tagen vorgenommene Reinjection das Entstehen der Immunität nicht beschleunigt. Bei diesem Versuch hat es sich, abgesehen von der theoretischen Bedeutung der Frage, darum gehandelt, eine Diphtherieschutzimpfung zu finden, welche lückenlos von der Dauer der passiven Immunität zur aktiven Immunität überführt. Da der passive Impfschutz ungefähr nach 10 Tagen erloschen und die aktive Immunität nach meinen Versuchen erst nach 20—40 Tagen eintritt, so wäre mit einer Diphtherieempfindlichkeit des injicierten Organismus zu rechnen, die 10—20 Tage dauern kann. Deshalb musste die Reinjection mit dem überneutralisierten Toxingemisch schon nach 7, längstens aber nach 10 Tagen vorgenommen werden.

Am 27. 11. wurde ein zweiter solcher Versuch gemacht, in dem 30 ccm Toxin + 3 ccm Serum eines 200 fachen Diphtherieserums verwendet wurden, also eine rund 12 fache Ueberneutralisation.

Meerschweinchen Nr.	1278	erhält	0,5 ccm.		Meerschweinchen Nr.	1693	erhält	2,0 ccm.
„ „	1881	„	0,5 „		„ „	1508	„	2,0 „
„ „	281	„	0,5 „		„ „	115	„	2,5 „

Die folgenden Tiere wurden mit derselben Toxin-Antitoxinmischung, die am 3. 11. verwendet worden war, injiciert:

Meerschweinchen Nr.	1680	erhält	0,5 ccm.		Meerschweinchen Nr.	276	erhält	2,0 ccm.
„ „	1696	„	0,5 „		„ „	1233	„	2,0 „
„ „	376	„	0,5 „		„ „	1159	„	2,0 „

Am 4. 12. wurden sämtliche dieser Tiere mit demselben Toxingemisch, das schon bei der ersten Injection verwendet worden war, in der Menge von 0,5 ccm reinjiciert.

Am 13. 12. wurden diese Tiere sämtlich intracutan geprüft und es zeigten sämtliche Tiere eine deutliche Reaktion; es gelingt also nicht, durch eine zweite Injection, mag dieselbe nach 3 oder nach 8 Tagen vorgenommen werden, den Eintritt der Immunität wesentlich zu beschleunigen.

Um nun die Dauer der erzielten Immunität zu prüfen, wurden die Meerschweinchen, welche am 2. 10. schon geprüft worden waren, am 9. 12. abermals einer Prüfung mit grossen Dosen Diphtherietoxin unterzogen, und zwar

Meerschweinchen Nr.	508	erhält	0,5 ccm	reines Diphtherietoxin	= 100	tödliche Dosen,
„ „	63	„	1,0 „	„ „	= 200	„ „
„ „	67	„	1,0 „	„ „	= 200	„ „
„ „	68	„	2,0 „	„ „	= 400	„ „
„ „	74	„	2,0 „	„ „	= 400	„ „
„ „	634	„	2,0 „	„ „	= 400	„ „
„ „	80	„	3,0 „	„ „	= 600	„ „
„ „	408	„	3,0 „	„ „	= 600	„ „
„ „	1442	„	3,0 „	„ „	= 600	„ „
„ „	82	„	5,0 „	„ „	= 1000	„ „

Sämtliche Tiere haben 48 Stunden nach der Injection ein mehr oder minder grosses Infiltrat, aber dasselbe bildet sich zurück und die



Tiere bleiben sämtlich am Leben. Die Tiere haben also durch eine relativ kurze Vorbehandlung eine ausserordentlich hohe Immunität erworben. Die Vorbehandlung hat sich auf die Injection eines Glattgemisches und 2 intracutane Diphtherietoxininjectionen beschränkt. Trotzdem war schon eine Immunität gegen die 200fache tödliche Dosis aufgetreten. Durch die Injection der 200fachen tödlichen Dosis wurde die Immunität so gesteigert, dass sie selbst nach 10 Wochen, in denen gar keine Injectionen gemacht wurden, durch 1000 tödliche Dosen nicht gebrochen wurde. Auffallenderweise ist aber der Antitoxingehalt dieser Tiere kein so besonders hoher. Wie aus den Versuchen vom 22. 10. hervorgeht, hat z. B. das Tier Nr. 1442 ein minderwertiges Serum besessen, denn 0,5 ccm Serum mit 0,2 ccm Toxin gemischt, war noch nicht vollständig neutralisiert. Das Serum des Tieres Nr. 82 kann höchstens als ein 2faches Serum bezeichnet werden. 0,5 ccm Serum haben 0,5 ccm meines Toxins mit Strang neutralisiert. Trotzdem hat dieses Tier die 1000fache tödliche Dosis, allerdings mit Infiltratbildung, ausgehalten.

Es ist natürlich ausserordentlich schwierig, über das Verhältnis von aktiver Giftimmunität und Antitoxingehalt des Blutes sich exakte Vorstellungen zu machen, aber aus meinen früheren Erfahrungen, die ich gemeinsam mit v. Eisler publiciert habe, geht doch hervor, dass die Höhe der aktiven Giftimmunität direkt abhängig ist von dem Antitoxingehalt des Blutes. Auch bei diesen Diphtherieversuchen sehen wir schliesslich doch, wie leicht Meerschweinchen Diphtherieantitoxin producieren können. Schattenfroh und Grassberger hingegen sind der Ansicht, dass die aktive Giftimmunität und Antikörpergehalt des Blutserums nicht in strenger quantitativer Beziehung zueinander stehen, da sich bei ihren Versuchen herausgestellt hat, dass die durch die Gemische absolut giftfest gemachten Tiere nur wenig Antitoxin in ihrem Blut geführt haben. „Erst durch eine nachfolgende Injection von Giftlösung erlangte das Serum der Impflinge einen hohen Antitoxingehalt. Vergleicht man rechnerisch die in extremen Fällen gefundenen Werte des Blutantitoxins und jener Giftmenge, die das mit einem Gemisch immunisierte Tier reaktionslos verträgt, so fällt das Missverhältnis sofort in die Augen, das mitunter so weit geht, dass der Antitoxinvorrat des Blutes des Impflings zur Neutralisation des nachträglich ohne Schaden einverleibten Giftes nur knapp ausreicht. Es führen derartige Beobachtungen nicht notgedrungen zur Annahme einer histogenen Immunität, da auch die Vorstellung einer ungleichmässigen Antitoxinverteilung im Körper für die beobachteten Erscheinungen eine vollauf genügende Erklärung findet. Es muss keineswegs der gesteigerte Antikörpervorrat eines immunisierten Tieres jederzeit in einer ebenso starken Erhöhung des Blutantitoxins sich äussern. (Sollte man etwa gar die Annahme machen, dass die histogene Giftimmunität nichts anderes ist als eine antitoxisch bedingte, durch Fixation des Antitoxins an den giftempfindlichen Zellen?) Dass nicht immer ein Parallelismus zwischen dem aktiv erlangten Giftschutz und dem Antitoxingehalt des Serums besteht, zeigen auch die bekannten Erscheinungen, die gelegentlich bei mit Tetanus- oder Diphtheriegift be-



handelten Pferden auftreten. Ueberempfindliche Tiere können reichlich Antitoxin in ihrem Blute führen."

Bei den Diphtherieversuchen hingegen tritt wirklich nach einer Injection eines Glattgemisches eine aktive Immunität auf, welche dem Antitoxingehalt des Blutes entspricht. Grassberger und Schattenfroh haben aber mit Glattgemischen keine aktive Giftimmunität erzielen können. „Bei systematischer Prüfung dieses Verhaltens der Meerschweinchen ergibt sich nun die bemerkenswerte Tatsache, dass in der Tat Injectionen von neutralen und überneutralisierten Gemischen niemals zu einem Giftschutz führen, dass aber unvollständig abgesättigte Giftserumgemische in einer einzigen Injection eine weitgehende, vielfach absolute Immunität gegen das Gift gewähren." Deshalb scheinen die Giftbindungsverhältnisse beim Rauschbrandtoxin zwar eine sehr weitgehende Parallelität mit dem Diphtherietoxin aufzuweisen, aber doch nicht vollkommen übereinzustimmen.

Ueberblicken wir nun diese Versuche, so ergibt sich, dass Meerschweinchen durch ein mit Antitoxin überneutralisiertes Toxin nach einem Zeitraum von 40—50 Tagen eine Immunität erworben haben. Wie können wir uns nun das Entstehen dieser Immunität vorstellen? Wir wissen, dass es nicht möglich ist, mit reinem giftigem Diphtherietoxin Meerschweinchen zu immunisieren. Die Immunisierungsschwierigkeit lag aber stets darin, dass die Tiere vorher an der Diphtherievergiftung zugrunde gingen, trotzdem oder vielleicht gerade, weil wir gezwungen waren, nur mit kleinsten Dosen zu arbeiten, die eben nur imstande sind, überempfindlich, aber nicht immun zu machen. Wir haben bis jetzt noch keinen Entgiftungsmodus des Diphtheriegiftes gekannt wie beim Tetanusgift. Während es beim Tetanusgift gelingt, quantitativ die antitoxinerzeugende Fähigkeit beim Entgiftungsprocess zu erhalten, war beim Diphtherietoxin die Entgiftung durch das Antitoxin die einzige Möglichkeit, grössere Antigenmengen zur Resorption zu bringen.

In welcher Weise erfolgt nun die Resorption des durch das Antitoxin entgifteten Diphtherietoxins? Bisher war man der Ansicht, dass diese physiologisch neutrale Mischung als eine einheitliche Verbindung vom Organismus empfunden wird, obzwar wir über den Charakter der Verbindung trotz der Arbeiten von Ehrlich einerseits, Arrhenius und Madsen andererseits durchaus nicht im klaren waren. Für die resultierende Immunität sind drei Erklärungen naheliegend:

1. Der Charakter dieser Verbindung ist derart, dass der Körper auf beide Teile dieser Verbindung Reaktionsprodukte bildet;
2. Diese beiden Componenten schliessen sich gar nicht zu einer Verbindung zusammen, sondern existieren nebeneinander in wirksamer Form;
3. Die in vitro eingetretene Verbindung wird im Organismus wieder gesprengt.

Die zweite Möglichkeit, dass Toxin und Antitoxin getrennt nebeneinander existieren können, ist durch die Arbeiten von Ehrlich, Kretz,



Schattenfroh und Grassberger doch unwahrscheinlich geworden. Es muss als ein wesentlichstes Ergebnis der klassischen Arbeiten Ehrlichs auf diesem Gebiete angesehen werden, dass eine direkte Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin doch stattfinden muss. Ueber den Charakter dieser Verbindung allerdings fehlen klare Vorstellungen.

Man hat nun versucht, wenigstens in vitro aus der Verbindung von Toxin und Antitoxin eine der Componenten wieder freizumachen. Morgenroth hat für das Neurotoxin des Cobragiftes erwiesen, dass es sich aus seiner Verbindung mit dem Calmetteschen Antitoxin durch Erhitzen in saurer Lösung wiedergewinnen lässt. Das durch die Säure abgespaltene Toxin wird nämlich durch Erhitzen zerstört, während das Neurotoxin durch die Gegenwart von Säuren thermostabil und so vor der Zerstörung geschützt wird. Allerdings handelt es sich bei diesem Toxin eigentlich nicht um ein Toxin, sondern um ein Ferment. „Dieses Ferment, welches als Lecithinase bezeichnet wird, spaltet aus dem Lecithin einen der beiden Fettsäurereste ab und es bleibt eine Verbindung übrig, welcher hämolytische Eigenschaften zukommen. Der in dem Calmetteschen Serum enthaltene Antikörper, welcher zu diesen Bestandteilen des Cobragiftes in Beziehung tritt, muss demnach als specifisches Antiferment aufgefasst werden, und die durch die Säure bedingte Dissoziation als die Trennung eines Fermentes von seinen specifischen Antifermenten."

Jacoby hat für ein anderes Ferment, das Lab bzw. Pepsin, das gleiche Verhalten gegenüber dem im normalen Pferdeserum vorkommenden Antilab nachgewiesen. 1907 hat nun Morgenroth dieselben Versuche mit dem Diphtherietoxin gemacht. Nachdem schon Dörr vorher gezeigt hatte, dass das Diphtherietoxin durch 1proc. Salzsäure entgiftet und durch Neutralisieren die Giftigkeit wiederhergestellt werden kann, haben Morgenroth und Willanen den Nachweis erbracht, dass eine Vereinigung von Diphtheriegift und Diphtherieantitoxin selbst nach mehrtägigem Kontakt durch Säurezusatz wieder für Kaninchen giftig wird. Diese Abspaltung des Toxins aus dem neutralen Toxin-Antitoxingemisch konnte selbst nach 5—9tägigem Verweilen der Giftmischung im Eisschrank noch demonstriert werden. Indes scheint doch eine Verfestigung der Verbindung eingetreten zu sein, denn nach dieser Zeit war der durch die Säurespaltung freiwerdende Giftanteil bedeutend kleiner. Die Kaninchen starben nach 5 bzw. 7 Tagen ohne charakteristische Befunde. Da auch bei erheblichem Antitoxinüberschuss und nach 5tägigem Stehen im Eisschrank die Spaltung noch in allen Versuchen gelang, so muss man wohl annehmen, dass die Säure imstande ist, die Verbindung zwischen Diphtherietoxin und Antitoxin wieder zu zerlegen. Später hat Leuchs bei Botulismusgtft dasselbe Verhalten constatieren können. Morgenroth und Asher haben dieselbe Frage auch beim Abrin und seinem Antitoxin in dem Sinne beantworten können, dass die bereits neutralisierten Gemische auch noch nach mehreren Tagen durch Salzsäurezusatz wieder in Antigen und Antikörper zerlegt werden können; da nun diese Zerlegbarkeit für das Cobra neurotoxin, das Cobra hämolysin (nach neueren Arbeiten Lecithinase), Diphtheriegift, Labenzym, Botulismusgift und Abrin nachgewiesen ist, so hält es

Morgenroth für sehr wahrscheinlich, „dass hier eine allgemeine, die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin, Enzym und Antienzym beherrschende Gesetzmässigkeit vorliegt".

Trotzdem sind diese Versuche noch nicht imstande, uns der Lösung der Frage wesentlich näherzubringen. v. Behring nimmt an, „dass die Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin abläuft mit 3 Reaktionen, die jede für sich eine Endreaktion sein kann, die aber auch sich aufeinanderfolgen können 1. mit dem Eintritt einer reversiblen Adsorption, 2. mit einer chemischen Bindung zu einem combinierten und dadurch vergrösserten Molekül, 3. mit einem fermentativen Abbau des durch Adsorption mit dem Antitoxin verbundenen Toxins oder des chemisch combinierten Toxin-Antitoxinmoleküls im anaphylaktisch gewordenen tierischen Organismus unter Mitwirkung von Complementen."

Welches Material geben nun die vorstehenden Untersuchungen in die Hand, um eine dieser drei Möglichkeiten wahrscheinlicher machen zu können? Welcher Versuch spricht dafür, dass die beiden Teile zu einer Verbindung zusammentreten, deren Componenten doch jede ihren Antikörper im Organismus hervorzurufen imstande ist?

Wir sehen, dass solche Tiere eine aktive Immunität und einen dementsprechenden Antitoxingehalt erworben und nebenher auch anaphylaktisch gegenüber dem Pferdeserum werden. Trotzdem möchte ich dies letztere Moment nicht zu hoch einschätzen, weil die anaphylaktogene Eigenschaft doch nichts über die Funktion des Eiweisses aussagt. Würde die zweite Anschauung richtig sein, dass die beiden Componenten nebeneinander existieren, so müsste die Antitoxinproduktion und mit ihr die Immunität ebenso früh einsetzen, wie wenn man das Toxin allein einspritzen würde. Statt dessen aber tritt die Immunität nach Injection von Neutralgemischen erst nach 40—50 Tagen in Erscheinung. Ueberhaupt unterscheidet sich die durch Injection neutraler Gemische entstandene Immunität nur in einem Punkte von der durch Toxin allein erzeugten, nämlich in dem Zeitpunkte des Auftretens der Immunität. Die durch Toxin allein erzeugte Immunität erreicht nach 15—18 Tagen gewöhnlich ihren Höhepunkt, wohingegen die durch das neutrale Gemisch erzeugte erst nach 40—50 Tagen erreicht. Das deutet schon daraufhin, dass die Resorption des die Immunität erzeugenden Bestandteiles entweder später einsetzt oder langsamer vor sich geht. Dieser Umstand spricht sowohl gegen die erste wie gegen die zweite Möglichkeit.

Hingegen gewinnt die dritte Möglichkeit, dass die eingetretene Verbindung im Organismus wieder langsam gelöst wird, ausserordentlich an Wahrscheinlichkeit. Dieser verspätete Eintritt der Immunität ist nur damit zu erklären, dass man annimmt, dass das Antitoxin langsam abgebaut wird und zwar derart, dass die freiwerdenden kleinen Toxinmengen, die aber schliesslich doch das ganze einverleibte Toxin darstellen, als Antigene wirken. Dass durch Zerstörung des Antitoxins das Toxin wieder frei werden kann, ist eine in der Immunitätslehre nicht unbekannte Erscheinung. So hat 1895 Calmette schon gefunden, dass aus einer unschädlich gewordenen Mischung von Kobragift

und dem zugehörigen Antitoxin durch 10 Minuten langes Erwärmen auf 68 ° das Kobragift in giftiger Form wiedergewonnen werden kann. Bei 68 ° wird nämlich das Antitoxin, aber nicht das Kobragift weniger wirksam gemacht. Wassermann arbeitete mit Pyocyaneusgift und Pyocyaneus-Antitoxin und fand, dass eine unschädliche Mischung dieser beiden Stoffe wieder giftig wird durch Erhitzen auf 100 °. Auch hier wird das Antitoxin, aber nicht das Gift durch Erhitzen zerstört. Martin und Cherry haben antitoxisches Schlangenserum mit Schlangengift gemischt und dann versucht, durch Filtration unter hohem Druck mittels einer Gelatinehaut als Filter, das Schlangengift im Filtrat wiederzufinden, aber diese Methode hat sich zur Trennung der beiden Componenten nicht geeignet erwiesen. Aber die Tatsache, dass es gelingt, mit physiologisch neutralen Toxin-Antitoxinverbindungen eine Immunität zu erzeugen, die erst so spät eintritt, spricht sehr für den Zerfall der Toxin-Antitoxinverbindung im Organismus.

Schlussfolgerungen.

1. Meerschweinchen, welche die Injection eines Toxin-Antitoxingemisches erhalten haben, mag dasselbe über-, glatt- oder unterneutralisiert sein, werden immun.

2. Diese Immunität tritt erst nach einer Zeit von 20—50 Tagen ein.

3. Es muss **durch völlige Zerlegung der Toxin-Antitoxinverbindung** das ganze einverleibte Toxin zur Resorption kommen, da bei getrennter Toxin-Antitoxininjection die im Bereiche der Anwendungsmöglichkeit liegenden Toxindosen nicht zur Immunitäterzeugung ausreichen.

4. Nach meinen Versuchen sind bei Anwendung von Pferdeserum mindestens 40 neutralisierte tödliche Dosen notwendig, um eine Immunität gegen die 10fache tödliche Dosis beim Meerschweinchen zu hinterlassen.

5. Die Höhe der erzielten Immunität steigt bei Vergrösserung der Toxindosis mit bis zu 1 ccm Toxin, ungefähr 200 tödlichen Dosen. Darüber hinaus habe ich durch Steigerung der Toxindosis nur eine Beschleunigung des Eintritts der Immunität um 7 Tage gesehen.

6. Bei Verwendung von unterneutralisierten Toxinlösungen sind die Immunisierungsresultate durchaus nicht besser als bei glatt und überneutralisierten Toxinlösungen.

7. Die Anwendung von unterneutralisierten Toxinlösungen zu prophylaktischen Zwecken ist aus dem Grunde zu widerraten, weil die Immunität zu spät eintritt. Ausserdem können wir die Wirkung unterneutralisierter Toxinlösungen beim Menschen nicht mit Sicherheit voraussehen.

8. Dagegen wäre die Wirkung der Injection von überneutralisierten Toxinen auf ihre prophylaktische Brauchbarkeit in der Praxis zu prüfen; sie hat den Vorzug, dass auch während der Zeit der dringendsten Infectionsgefahr der Organismus mit Antitoxin versorgt ist.

9. Die Immunität ist eine aktive, dauernde.



10. Die Immunität von mit überneutralisierten Gemischen injicierten Meerschweinchen wird durch die intracutane Injection von 1 mg Diphtherietoxin ausserordentlich gesteigert.

11. Solche Meerschweinchen besitzen eine Immunität, die sich gegenüber der subcutanen Injection bis zur 100- und 200fachen Dosis bewährt. Nach der Injection der 100fachen tödlichen Dosis besitzen solche Meerschweinchen eine Immunität gegen 1000fache tödliche Dosen.

12. Verwendet man ein homologes Serum zur Neutralisierung des Toxins, so reichen auch sehr geringe Mengen zur Erzielung der Immunität aus, wenn eine intracutane Injection eingeschoben wird.

13. Die Wirkung der intracutanen Injection tritt nur dann ein, wenn sie nach dem vollständigen Abklingen der durch den Antitoxinüberschuss bedingten Immunität vorgenommen wird.

14. Die nach der Injection von Glattgemischen entstehende aktive Immunität ist stets vom Antitoxingehalt des behandelten Tieres abhängig.

15. Injiciert man Meerschweinchen eine neutrale Mischung subcutan gleichzeitig mit einer intracutanen Diphtheriegiftmenge von 1 mg, so sterben die Tiere, falls nicht ein sehr grosser Antitoxinüberschuss im Toxin vorhanden ist.

16. Das Radium und Finsenlicht sind nicht imstande, Diphtheriegift energisch abzuschwächen. Hingegen besitzt das Quecksilberlicht der Quarzlampe eine ausserordentliche Zerstörungskraft für das Diphtheriegift. Das Diphtheriegift wird durch das Licht der Quarzlampe aber so tief abgebaut, dass mit dem entgifteten Toxin keine Immunität, sondern nur eine Ueberempfindlichkeit ausgelöst werden kann.

Literaturverzeichnis.

1. Arloing, Nicolas et Antoine, Compt. rend. Soc. de Biol. 1901. T. 53. p. 13·
2. Arloing et Nicolas, Ibid. 1901. T. 53. p. 36.
3. Atkinson, Journ. of Med. Research. Vol. 9. p. 173.
4. Babes, Bull. de l'Acad. de med. Paris. 1895. T. 34. p. 216.
5. v. Behring, Einführung in die Lehre der Infectionskrankheiten. Hirschwald 1912.
6. Derselbe, Blutserumtherapie. 1892.
7. Derselbe, Infection und Immunität. 1891.
8. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1913.
9. Calmette, Schlangengifte. Handbuch von Kraus und Levaditi.
10. Clintock und S. Ferry, Centralbl. f. Bakteriol. 1911. Bd. 59. S. 456.
11. Danycz, Compt. rend. de l'Acad. des scienc. 1904. p. 138.
12. Dorr, Biochem. Zeitschr. 1908.
13. Dreyer und Madsen, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 37. S. 250.
14. Dziergowski, Centralbl. f. Bakteriol. Bd. 34. S. 229.
15. Ehrlich, Klinisches Jahrb. 1897.
16. Grassberger und Schattenfroh, Ueber das Rauschbrandgift. Wien 1904, Verlag Deutike.
17. Dieselben, Ueber die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin. Ibidem.
18. Jakoby, Biochem. Zeitschr. 1906. Bd. 1.
19. Kretz, Zeitschr. f. Heilk. 1901.



20. Löwenstein, Wiener klin. Wochenschr. 1903.
21. Derselbe, Zeitschr. f. Hygiene. 1909. Bd. 62.
22. v. Eisler und Löwenstein, Centralbl. f. Bakteriol. 1912. Bd. 60.
23. Dieselben, Ebenda. 1913. Bd. 61.
24. Morgenroth, Berliner klin. Wochenschr. 1905.
25. Morgenroth und Willanen, Virchows Arch. 1907. Bd. 190.
26. Morgenroth und Asher, Centralbl. f. Bakteriol. 1911. Bd. 59.
27. Pawlowsky und Maksutow, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 21. S. 485.
28. Park und Atkinson, Proceed. of the New York Med. Soc. 1903. May.
29. Th. Smith, Journ. of Med. Research. 1907. Vol. 16. S. 359.
30. Leuchs, Zeitschr. f. Hygiene. 1910. Bd. 65.

X.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau
(Geh.-Rat Prof. Dr. J. Pohl).

Ueber Aenderung der Methylalkoholoxydation durch andere Alkohole.

Von

Ernst Asser.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

I.

Die berechtigtes Aufsehen erregenden, gehäuften und vielfach letal endigenden Fälle von Methylalkoholvergiftungen in Berlin im Dezember des Jahres 1911 haben aufs Neue die Aufmerksamkeit auf diesen Alkohol gelenkt und die bisher mehr den Pharmakologen als den Praktikern vertrauten specifischen Eigenschaften dieses Körpers auch weiteren Kreisen bekannt gemacht. Die klinischen Erscheinungen, wie sie unter Leitung Stadelmanns und Magnus-Levys beobachtet worden, finden sich bei R. Levy (1) gut zusammengestellt. Das Wesentliche dieser Erfahrungen geht dahin, dass der Methylalkohol im Gegensatz zum Aethylalkohol schon in kleinen, ja man könnte sagen in kleinsten Mengen wie 6 ccm, und sogar bei Einatmung schwere Störungen, insbesondere am Nervus opticus, hervorrufen kann. Die nachhaltige Wirkung dieses Alkohols war bereits in der ersten Experimentalreihe über denselben sichergestellt, nicht minder seine Fähigkeit, an parenchymatösen Organen degenerative Veränderungen hervorzurufen (4). Wenn auch seither für das Tier centrale Störungen durch denselben anatomisch nachgewiesen worden sind, wie Blutungen in Pons, Medulla oblongata und Rückenmark (2), so ist doch Vieles noch völlig unaufgeklärt, insbesondere die electiv destruierende Wirkung auf Opticusfasern und Opticuscentra, auf die Medulla oblongata, die Ursache der plötzlichen, oft binnen einer Stunde tödlich ablaufenden Fälle. Dies ist nur durch eine specifische Ueberempfindlichkeit des menschlichen Nervensystems zu deuten. Wenn deshalb Versuche an Hunden und an anderen Tierarten von vornherein als in dieser Richtung nicht erfolgverheissend und beweisend angesehen werden dürften, so könnten doch Einzelheiten der Vergiftung, wie schon bisher, so auch weiterhin durch das Experiment erkannt werden.

Es ist festgestellt, dass ein intermediäres Produkt der Methylalkoholoxydation, die Ameisensäure, sich mit Bestimmtheit im Harn nachweisen lässt. Die Erfahrung, dass diese Formiatausscheidung beim Tier sehr langsam erfolgt, während zugeführtes Formiat den Körper sehr rasch verlässt, spricht für langanhaltendes Zurückgehaltenwerden unseres Alkohols: gewiss eine nicht unwichtige Tatsache zur Erklärung seiner nachhaltigen Wirkung. Vom Formiat selbst ist irgend welche schädliche Wirkung



nicht erweislich, und die Zurückführung der specifischen Schädlichkeit unseres Alkohols auf dieses Salz, das grammweise gereicht reaktionslos vertragen wird, erscheint unbegründet. Der von Król erst jüngst exakt erbrachte Nachweis vermehrter Ammoniakausscheidung nach Methylalkoholreichung beim Hunde ist der Ausdruck für die Entstehung einer durch Oxydation schwer angreifbaren Säure, eben der Ameisensäure; die ausgeschiedenen Ammoniakwerte erscheinen wohl zu gering, als dass das Wesen der Methylakoholvergiftung in einer Acidosis, d. h. einer toxischen Alkalientziehung liegen könnte. Dazu sind die am Menschen notorisch toxischen Alkoholdosen zu klein, ausserdem wird ja gerade durch die Ammoniakvorschiebung der gefährlichen Alkalientziehung vorgebeugt. Die Królschen Ammoniakwerte stehen in vollkommener Uebereinstimmung mit den oben erwähnten Erfahrungen über die Art der Formiatausscheidung nach Methylalkoholdarreichung.

Ausgehend von der Tatsache, dass die meisten der in Berlin und anderswo dem Methylakohol zum Opfer gefallenen Menschen notorische Säufer, Schnapstrinker, gewesen, dass ferner der Alkohol nicht allein, sondern in Gemengen mit anderen aufgenommen worden ist und wird, habe ich es übernommen, folgende, meines Wissens noch nicht behandelte Frage zu analysieren: Wird die Oxydation des Methylalkohols durch andere Alkohole beeinflusst?

Man könnte sich wohl das Bild konstruieren, dass bei gleichzeitiger Anwesenheit von Methylalkohol und Aethylalkohol der letztere Alkohol seiner fast totalen Oxydationsfähigkeit entsprechend besonders leicht verbrannt, der Methylalkohol in seiner Verbrennung zurückgedrängt wird; dann müsste er eben noch länger als sonst unverändert im Körper kreisen und könnte hierdurch besonders schädlich wirken. Der Aufklärung dieser Frage wurde eine Reihe von Versuchen gewidmet, über die im Nachstehenden berichtet werden soll.

II. Methodik.

Zur Bestimmung der ausgeschiedenen Formiatmengen im Harn wurde das Scalasche Verfahren benützt; dieses besteht bekanntlich darin, dass man durch Wägen des Quecksilberchlorürs, welches aus einer Sublimatlösung beim Erwärmen mit Ameisensäure ausfällt, die Ameisensäuremengen genau zu bestimmen vermag[1]). ($HCOOH + 2 HgCl = Hg_2 Cl_2 + 2HCl + CO_2$.) Bei der Prüfung der Methode auf ihre Zuverlässigkeit in bezug auf Harn ergab sich, dass von einer vorher gewogenen Formiatmenge, die normalem Kaninchenharn zugesetzt wurde, 98,3 pCt. wiedergewonnen wurden. Pohl (4) fand bei gleichen Versuchen 100,1, 100,3, 99,4 pCt.; die Werte über 100 pCt. erklären sich durch das Vorhandensein von geringen Ameisensäuremengen im normalen Harn. An dieser Stelle möchte ich vorwegnehmen, dass ich bei allen zu schildernden Versuchen diese geringen Normalmengen unberücksichtigt gelassen habe, da sie sich ja auf sämtliche Versuche gleichmässig verteilen und so die Beurteilung des Gesamtbildes in keiner Weise zu beeinträchtigen vermögen.

1) Genaue Angaben siehe in den methodischen Arbeiten von H. Finke, Biochem. Zeitschr. Bd. 51. S. 253.



Der Gang der Fütterung und Verarbeitung des Harnes geschah also kurz in folgender Weise: Eine gemessene Menge frisch über Kaliumcarbonat destillierten und als chemisch rein befundenen Methylalkohols wurde mit einer entsprechenden Menge Wassers — meist wurden 30 bis 50 proc. Lösungen gefüttert — verdünnt und dem Versuchstier mittels Schlundsonde verabfolgt. Sodann kam das Tier in den Käfig, welcher es ermöglichte, den Urin ohne Verlust aufzufangen, und verblieb darin während der ganzen Versuchsdauer. Die tägliche Urinmenge wurde gemessen und ein aliquoter Teil derselben nach Filtration und Ansäuern mit Phosphorsäure bis zum Aufhören der sauren Reaktion destilliert; die Destillation nahm oft mehrere Tage in Anspruch. Das Destillat wurde in Natriumcarbonat aufgefangen, sodann am Wasserbade bis auf 20 ccm eingeengt, quantitativ filtriert, neutralisiert und mit dem mehrfachen Volumen kalt gesättigter Sublimatlösung versetzt. Auf dem erhitzten Wasserbade folgte sodann die Fällung des Calomels; nach einige Stunden langem Stehenlassen in der Kälte wurde auf vorher getrocknetes und gewogenes Filter filtriert und nach abermaligem Trocknen im Ofen bei 100° und im Exsiccator durch Wägen des beschickten Filters aus der Gewichtsdifferenz die gewonnene Calomelmenge bestimmt. 1 g Calomel entspricht 0,09756 freier Ameisensäure, die mit 0,1442 multiplicierte Calomelmenge ergibt das vorhandene ameisensaure Natron. Die anderenorts gemachte Erfahrung, dass das schliesslich gewonnene Calomel verunreinigt wäre, kann ich nach meinen Versuchen, die sich auf über 200 Harndestillate erstrecken, nicht bestätigen, vielmehr erhielt ich stets rein weisses Quecksilberchlorür.

Nun komme ich auf die Methodik der später zu beschreibenden **Exhalationsversuche**; ich habe mich fast genau an die Anordnungen von **Völtz** und **Dietrich** (5) gehalten, deren nach der **Nicloux**schen Methode vorgenommenen Versuche auf folgendem beruhen:

Bei Gegenwart von Schwefelsäure wird Kaliumbichromat durch Alkohol reduciert. Ist der Alkohol völlig oxydiert, dann wird keine Chromsäure mehr reduciert, und ein geringer Ueberschuss von Bichromat bewirkt einen Farbenumschlag der bis dahin grünblauen Lösung in gelbgrün. Um nun die Menge des durch Chromsäure oxydierten Alkohols zu bestimmen, ist es nötig festzustellen, wieviel Alkohol die benutzte Bichromatlösung noch zu oxydieren vermag. 1 g Kaliumbichromat kann 0,2632 ccm Aethylalkohol oxydieren. Durch Titration wird festgestellt, wieviel ccm der benutzten Lösung nötig sind, um 5 ccm einer wässrigen alkoholischen Lösung, welche 0,1 Volumenprocent Alkohol enthält, zu oxydieren, was aus dem Eintritt des Farbenumschlages, d. h. dem Verschwinden des blauen und dem Auftreten des gelben Tones hervorgeht. Wenn das Auge durch Uebung an diese Titration gewöhnt ist, lassen sich aus dem Mittel mehrerer angestellten Versuche sehr genaue Zahlen eruieren. Es handelt sich also um eine titrimetrische Methode; das Optimum ihrer Resultate wird erreicht, wenn die Titrierflüssigkeit soweit verdünnt ist, dass höchstens 1 Teil Alkohol in 500 Teilen der Lösung enthalten ist.

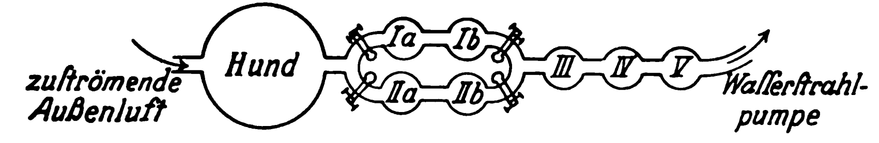
Die Modifikation dieser für den Aethylalkohol giltigen **Nicloux**schen Methode für Untersuchungen am Methylalkohol beruht darauf, dass 1 g



Kaliumbichromat, welches 0,2632 ccm Aethylalkohol zu oxydieren vermag, zu seiner Reduktion nur 0,123 ccm Methylalkohol bedarf; der geringere Wert erklärt sich dadurch, dass der Aethylalkohol nur zu Essigsäure, der Methylalkohol indes vollständig oxydiert wird. Die vorgelegte Lösung enthielt 40,66 g Kaliumbichromat in 1 l. Die Titrationen wurden alle annähernd bei dem oben erwähnten Optimum von 0,05 pCt. Alkoholgehalt ausgeführt. Völtz und Dietrich fanden bei ihren Vorversuchen ca. 100 pCt. des zur Reduction der Chromsäure verbrauchten Alkohols durch die Titration wieder, und meine eigenen Vorversuche bestätigen diesen Befund.

Die Anordnung der Exhalationsversuche und die weitere Verarbeitung des Materials war, kurz zusammengefasst, folgende:

Zur Verfügung stand eine Glasglocke von ca. 50 cm Durchmesser und annähernd derselben Höhe. Sie wurde, durch Wasser abgedichtet, auf eine Unterlage gebracht, welche nach aussenhin zwei Oeffnungen hatte, eine genügend grosse für den Eintritt von Luft, die andere zum Absaugen der unter der Glocke befindlichen Luft, somit der Exhalationsluft des Tieres. Das Absaugen wurde mittels einer Wasserstrahlpumpe vorgenommen; wenn diese mit dem entsprechenden Druck arbeitete, war irgendein Verlust nicht zu befürchten; ausserdem schien es mir als ein Vorteil der Versuchsanordnuug, dass das Versuchstier, sofern es die der Glocke entsprechende Grösse besass, ohne jede Beschränkung seiner Atmung beliebig lange dem Versuch ausgesetzt sein konnte und dass seine Beobachtung eine so einfache war. Zwischen der absaugenden Oeffnung der Glockenunterlage und der Wasserstrahlpumpe wurden nun die zum Auffangen der Exhalationsluft bestimmten Kaliumbichromat-Vorlagen in Form von Drechselschen Flaschen angebracht. Um ein beliebiges Auswechseln derselben zu ermöglichen, wie es zur Erlangung exakter Werte nötig ist, bediente ich mich folgenden Systems von Absorptionsgefässen:



Auf diese Weise konnte ich beliebig entweder die Vorlagen Ia und Ib oder IIa und IIb einschalten, ohne den Versuch zu unterbrechen. Sobald in dem in Betrieb befindlichen Zweigsystem die Farbe der Flüssigkeit auf eine starke Reduction der Chromsäure hinwies, wurde der andere Zweig durch Oeffnen der Klemme eingeschaltet und die Vorlageflüssigkeit in den abgenommenen beiden Flaschen erneuert. Für den Fall, dass einmal eine völlige Reduction der in diesen ersten Flaschen enthaltenen Chromsäure durch den exhalierten Alkohol eintreten sollte oder die Saugkraft der Wasserstrahlpumpe so stark würde, dass nicht reducierter Alkohol durch die ersten beiden Vorlagen hindurchginge, wurden, um trotzdem Verluste zu vermeiden, noch drei weitere Vorlagen III, IV und V zum Auffangen dieses eventuellen Alkoholrestes eingeschaltet. In praxi zeigte es sich, dass sie zwar bei den 24stündigen Exhalationsversuchen nicht in Anspruch genommen wurden, hingegen bei einem

siebentägigen Versuch noch, wenn auch geringe Alkoholmengen reduciert hatten. Nach dem jedesmaligen Auswechseln der Systeme Ia und b und IIa und b wurde die in den abgenommenen Flaschen enthaltene Flüssigkeit titrimetrisch untersucht, ebenso nach Abbruch des Versuches die letzten Vorlagen III, IV und V. In den Flaschen befand sich ein Gemisch von Schwefelsäure und Kaliumbichromat (44,6 g auf 1 Liter Aqua dest.) zu gleichen Teilen, und zwar in Flasche Ib und IIb je 400, III, IV und V je 200 ccm.

III. Versuche.

Die ersten Versuche über die Ausscheidung der Ameisensäure im Harn wurden am Kaninchen vorgenommen. Ein Kaninchen von 2400 g (Versuch I) wurde mit 15 ccm reinen Methylalkohols, verdünnt mit demselben Volumen Wasser, gefüttert; die Formiatausscheidung betrug

am 1. Tage nach der Fütterung	0,1115 g
„ 2. „ „ „ „	0,1577 g
„ 3. „ „ „ „	0,0076 g
am 4. u. 5. „ „ „ „	0,0043 g

Da der erhaltene Wert für diese beiden letzten Tage die normalerweise im Kaninchen vorgefundene Ameisensäuremenge durchaus nicht übertrifft, darf man annehmen, dass in diesem Falle die erhöhte Ameisensäureausscheidung mit dem 3. Tag ihr Ende erreicht hat. In diesen 3 Tagen sind also insgesamt 0,2758 g Formiat ausgeschieden worden. In einem zweiten Falle (Versuch II) mit entsprechenden Verhältnissen betrug die Formiatmenge 0,2950 g. Ein drittes Tier zeigte unter denselben Bedingungen überhaupt keinen wägbaren Calomelniederschlag, sondern nur Opalescenz, während in einem vierten Falle bei Fütterung mit 25 ccm CH_3OH die ausgeschiedene Formiatmenge nur 0,0922 g betrug. Diese Inconstanz und die Kleinheit der Werte an sich, welche die Deutung von Vergleichsversuchen schwierig erscheinen liessen, veranlasste mich, von der weiteren Verwendung dieser Tierspecies abzusehen, und so wurden alle im folgenden zu schildernden Versuche an Hunden vorgenommen. Es wurde dabei in der Weise vorgegangen, dass dasselbe Tier zunächst mit Methylalkohol gefüttert und die ausgeschiedene Formiatmenge bestimmt wurde; dann erhielt es die zum Vergleich heranzuziehende Substanz plus Methylalkohol, und die ausgeschiedene Ameisensäure wurde gleichfalls bestimmt. Waren an einem Hunde mehrere Versuchsreihen vorgenommen, so wurde von Zeit zu Zeit ein Controllversuch mit reiner Methylalkoholfütterung eingeschoben, um sicher zu sein, dass die zum Vergleich herangezogene Formiatmenge auch jetzt noch annähernd gleich ausgeschieden werde und nicht etwa durch dauernde Störung der Oxydationsverhältnisse des Tieres infolge der vorangegangenen Versuche verändert worden sei. Um den Einfluss der Individualität der einzelnen Tiere auszuschalten, mussten eine grössere Anzahl solcher Versuche an verschiedenen Hunden angestellt werden; sie nahmen folgenden Verlauf: Nach Fütterung von 25 ccm Methylalkohols schied ein etwa 10 kg schwerer Hund (Versuch III)

am 1. Tage	0,0916 g	Formiat
„ 2. „	1,1632 g	„
„ 3. „	1,2634 g	„
„ 4. „	0,5800 g	„
„ 5. „	0,3036 g	„
„ 6. „	0,1018 g	„

im Harn aus, zusammen **3,5952** g Ameisensäure. Ein zweites und drittes Tier ergaben bei der gleichen Versuchsanordnung **3,1212** und **4,5814** g Formiat. Mit dem 6. Tage pflegte die abnorme Erhöhung der Ameisensäureausscheidung abgeklungen

zu sein, weshalb sich auch alle folgenden Versuche auf Harnuntersuchungen während dieser ersten 6 Tage beschränken. Selbstverständlich wurde, um sicher zu sein, wiederholt eine Controlle auch an späteren Tagen vorgenommen, welche jedoch in keinem Falle wesentlich andere Werte ergab. Sodann wurden zum Teil dieselben, zum Teil andere Hunde mit grösseren und kleineren Mengen von Methylalkohol gefüttert, und es ergab sich hierbei folgendes (Versuch IV und V): Zwei mit 45 resp. 50 ccm gefütterte Tiere schieden aus 2,7265 bzw. 2,8878 g Formiat. Zwei Tiere, denen je 12,5 ccm CH_3OH gereicht wurde, zeigten im Harn 1,8492 und 1,3708 g Formiat. Es ergab die Uebersicht der Versuche, dass sich bei Darreichung von 25 ccm CH_3OH die Formiatwerte von **3,1** bis **4,6** g bewegten. Bei Dosen von 12,5 ccm erhielt man etwa die Hälfte, bei Dosen von 45—50 ccm war die Ausscheidung des Formiats nicht nur nicht entsprechend gesteigert, sondern sogar verringert. Wollte man daher die Ausscheidung bei gleichzeitiger Darreichung anderer Agentien prüfen, so war es am günstigsten, bei annähernd 25 ccm Methylalkohol zu bleiben. Die zu diesen Fütterungsversuchen benutzten Hunde wogen 6—13 kg.

Sodann gingen wir über zur Verabreichung von Aethylalkohol an Tiere, deren Formiatausscheidung für 25 ccm Methylalkohol festgestellt war. Vorher war es nötig zu prüfen, ob etwa die Ausscheidung von Formiat bei Fütterung von Aethylalkohol in irgend einer Weise beeinflusst würde. Der dahin zielende Controllversuch ergab bei achttägiger Beobachtung, dass dies sicher nicht der Fall war. Ich lasse nun zwei Versuche mit combinierter Fütterung von Methyl- und Aethylalkohol folgen (Versuch VI): Ein Hund von $8^1/_2$ kg erhielt mittels Schlundsonde 25 ccm CH_3OH + 25 ccm C_2H_5OH; seine Ausscheidungsverhältnisse während der folgenden 6 Tage verliefen folgendermassen:

am 1.	Tage	580	ccm	Harn	mit	0,0852 g	Formiat
„ 2.	„	760	„	„	„	0,7658 g	„
„ 3.	„	860	„	„	„	0,6435 g	„
„ 4.	„	920	„	„	„	0,2648 g	„
„ 5.	„	1500	„	„	„	0,1707 g	„
„ 6.	„	1350	„	„	„	0,0060 g	„

Das ergibt eine Gesamtformiatmenge von **1,9360** g gegenüber einer solchen von 3,1—4,6 g bei reiner Methylalkoholdarreichung. Die Form der Curve ist insofern die gleiche geblieben, als auch hier das Maximum der Ausscheidung am 2. und 3. Tage erfolgt, nur die einzelnen Werte sind kleiner geworden. Die gleichen Resultate zeigte ein homologer Versuch (Versuch VII), bei welchem ein Tier von $6^1/_2$ kg 20 ccm Methyl- und 15 ccm Aethylalkohol zusammen erhielt:

am 1.	Tage	375	ccm	Harn	mit	0,0352 g	Formiat
„ 2.	„	350	„	„	„	0,2404 g	„
„ 3.	„	700	„	„	„	0,7892 g	„
„ 4.	„	500	„	„	„	0,2096 g	„
am 5. u. 6.	„	1075	„	„	„	0,4433 g	„

Zusammen schied dieses Tier **1,7177** g Formiat aus; die Formiatmenge ist hier geringer als sie oben nach 12,5 ccm Methylalkohols beobachtet wurde. Es ist also nach A e t h y l a l k o h o l z u f u h r ein M i n u s von Formiat vorhanden.

Was das äussere Verhalten der Tiere in diesen Combinationsversuchen anlangt, so möchte ich hervorheben, dass eine stärkere Rauschwirkung bei combinierter Fütterung als bei Methylalkohol allein nicht zu beobachten war, dass überhaupt eine wesentliche Aenderung im äusseren Bilde nicht auftrat.

Nun ging ich über zur Combination des Methylalkohols mit A m y l a l k o h o l und A c e t o n (Versuch VIII): Hund von $8^1/_2$ kg, welcher auf 45 ccm CH_3OH allein in



7 Tagen **2,7265** g Formiat ausgeschieden hatte, erhielt 45 ccm Methylalkohol + 5 ccm Amylalkohol:

am 1. Tage	975 ccm Harn mit	0,1796 g	Formiat
„ 2. „	915 „ „ „	0,5986 g	„
„ 3. „	1030 „ „ „	0,2896 g	„
„ 4. „	850 „ „ „	0,1130 g	„
„ 5. „	900 „ „ „	0,2410 g	„
am 6. u. 7. „	1000 „ „ „	0,0644 g	„
		1,4862 g	**Formiat.**

Das ist ungefähr die Hälfte der Ausscheidung nach Fütterung mit derselben Methylalkoholmenge ohne Combination mit $C_5H_{11}OH$. Aehnlich verhielt es sich bei Combination mit Aceton (Versuch IX): Hund von 12 kg lieferte auf 25 ccm CH_3OH innerhalb von 6 Tagen **3,5952** g Formiat; er erhielt später 25 ccm CH_3OH + 25 ccm Aceton und schied in der gleichen Zeit folgende Formiatmengen aus:

am 1. Tage	475 ccm Harn mit	0,0060 g	Formiat
„ 2. „	900 „ „ „	0,1795 g	„
„ 3. „	470 „ „ „	0,4516 g	„
„ 4. „	680 „ „ „	0,4340 g	„
„ 5. „	880 „ „ „	0,0440 g	„
„ 6. „	640 „ „ „	0,0020 g	„
		1,1171 g	Formiat.

Nach einmonatiger Pause erhielt der gleiche Hund nochmals das gleiche Quantum, also 25 ccm CH_3OH + 25 ccm Aceton und zeigt folgende Ausscheidungscurve:

am 1. Tage	540 ccm Harn mit	0,1188 g	Formiat
„ 2. „	200 „ „ „	0,4885 g	„
„ 3. „	920 „ „ „	0,4592 g	„
„ 4. „	755 „ „ „	0,0665 g	„
„ 5. „	800 „ „ „	0,0064 g	„
„ 6. „	590 „ „ „	0,0056 g	„
		1,1560 g	Formiat.

Sodann liess ich dem Hund abermals zwei Wochen Ruhe und verabfolgte ihm nur 25 ccm CH_3OH, worauf er seinen anfänglichen Ausscheidungswert nicht nur wieder erreichte, sondern sogar übertraf, indem er in sechs Tagen **4,5814** g Formiat im Harn erscheinen liess.

Durch diese Anordnung des Versuches sollte dargetan werden, dass die Hemmung in der Ausscheidung von Ameisensäure nach der combinierten Fütterung nicht auf eine dauernde Schädigung irgendwelcher Art zurückzuführen ist, sondern dass das Tier, wenn man ihm einige Zeit zur Erholung gönnt, dann wieder in der anfänglichen Weise reagiert.

Bevor ich des Näheren auf die Deutung des beschriebenen Resultates eingehe, sei noch hervorgehoben, dass so kleine Mengen wie 15 ccm Alkohol und so schwach narkotisierende Stoffe wie das Aceton erniedrigend auf die Formiatwerte eingewirkt haben. Da das Aceton nach Versuchen von L. Schwarz (6) und Müller zu den unangreifbaren Stoffen gehört, ist das Phänomen auch beim Aethylalkohol nicht durch das Inbeschlaggenommensein der Zellen mit oxydativen Leistungen zu erklären. Dies geht auch daraus hervor, dass Zusatz von anderen sicher leichtest oxydierbaren Stoffen eine homologe Hemmung nicht hervorgerufen haben. Wenigstens verlief der nachfolgende Versuch in diesem Sinne:

Ein Hund von $8^1/_2$ kg hatte 25 ccm (Versuch X) Methylalkohol erhalten und darauf in 6 Tagen 3,1212 g Formiat ausgeschieden; wurde ihm mittels Schlundsonde 25 ccm CH_3OH + 25 g Traubenzucker beigebracht, so ergaben sich folgende Werte:

am	1.	Tage	280	ccm	Harn	mit	0,0002 g	Formiat
„	2.	„	215	„	„	„	0,8748 g	„
„	3.	„	380	„	„	„	0,5470 g	„
„	4.	„	630	„	„	„	1,1188 g	„
„	5.	„	310	„	„	„	0,4298 g	„
„	6.	„	800	„	„	„	0,3884 g	„
							3,3590 g	Formiat.

Am 7. Tage ging trotz des hohen Formiatwertes vom Vortage noch kaum Säure ins Destillat über. Es hatten seither Stepphuhn und Schellbach (7) in Gottliebs Laboratorium Versuche veröffentlicht, die für die Annahme sprechen, dass der Zucker selbst über Ameisensäure abgebaut wird. Doch scheint schon nach den minimalen Formiatausscheidungen des Normalharns diese Quote der Zuckeroxydation allzu geringfügig, als dass sie als Gegenbeweis gegen die Gültigkeit obigen Versuches herangezogen werden könnte.

Hierher gehört dann auch ein weiterer Versuch (Versuch XI) mit Glycerinzusatz: Ein Hund von fast 13 kg erhielt 25 ccm Methylalkohol + 10 ccm Glycerin:

am	1.	Tage	750	ccm	Harn	mit	0,1006 g	Formiat
„	2.	„	1000	„	„	„	0,3864 g	„
„	3.	„	460	„	„	„	0,7404 g	„
„	4.	„	820	„	„	„	0,5494 g	„
„	5.	„	950	„	„	„	0,0984 g	„
„	6.	„	460	„	„	„	0,0248 g	„
							1,9000 g	Formiat.

Zehn Tage später schied er auf Fütterung von 25 ccm CH_3OH 2,0334 g Formiat, also fast den gleichen Wert aus.

Diese letzteren Befunde haben nicht allein für das in Rede stehende Thema Bedeutung, sondern sind auch von einem weiteren Gesichtspunkte nicht unwichtig. Nach den Erfahrungen Rosenfelds (9) „die Fette verbrennen im Feuer der Kohlenhydrate“ könnte man zur Verallgemeinerung dieser speciellen These geneigt sein und annehmen, dass die Oxydation eines leicht verbrennbaren Körpers Anstoss zur Oxydation eines zweiten geben kann; auf den Methylalkohol ist diese Anschauung jedenfalls nicht übertragbar.

IV.

In den vorstehenden Methylalkoholversuchen wurde nach Aethylalkohol, Amylalkohol und Aceton ein Absinken der Formiatwerte des Harns beobachtet. Hierfür lassen sich folgende Möglichkeiten entwerfen. Es handelt sich entweder

a) um eine Oxydationssteigerung, eine Förderung der Formiatverbrennung, oder
b) um eine Oxydationshemmung, um eine Störung der Formiatbildung, z. B. durch Zunahme der Exhalationsmenge ungeänderten Methylalkohols oder
c) um Eintritt einer andersartigen Verarbeitung des Methylalkohols oder des Formiats unter diesen abnormen Bedingungen.

Hierüber sollten nachfolgende Versuche Aufschluss bringen.

Die Tiere erhielten auch hier zunächst reines Natriumformiat in wässriger Lösung, um ihre Normalausscheidungsquote durch den Harn kennen zu lernen. Dieser wurde genau in der oben beschriebenen Weise behandelt. Es wurden je 2 g chemisch reines, vorher getrocknetes Natrium formicicum verabreicht, die Ausscheidung derselben war im wesentlichen nach dem 2. Tage beendet (Versuch XII).

Hund von 11 kg liefert dann

am 1. Tage 760 ccm Harn mit 0,3140 g Formiat
„ 2. „ 570 „ „ „ 0,0248 g „

zusammen 0,3388 g Formiat.

Am darauffolgenden Tage betrug die Ausscheidung nur 0,0040 g. Subtrahieren wir hiervon den aus dem Mittel vieler Versuche gefundenen Wert für die tägliche normale Ameisensäureausscheidung bei einem Hund dieses Gewichtes 0,008 g, so bleibt ein Rest von 0,3238 g Formiat, das sind 16,14 pCt. der verabfolgten Menge.

Hund von $9^1/_2$ kg liefert

am 1. Tage nach der Fütterung 0,2708 g Formiat
„ 2. „ „ „ „ 0,0516 g „

zusammen 0,3224 g, nach Abzug der Normalwerte 0,3064 g Formiat oder 15,32 pCt.

Hund von 9,2 kg liefert

am 1. Tage 820 ccm Harn mit 0,3620 g Formiat
„ 2. „ 780 „ „ „ 0,0370 g „

zusammen 0,3990 g, nach Abzug der Normalwerte 0,3830 g Formiat oder 19,15 pCt.

Die Resultate dieser Versuche entsprechen dem von Pohl bei gleicher Anordnung gefundenen mittleren Wert von 18 pCt. Was das klinische Verhalten der gefütterten Tiere anlangt, so verhielten sie sich, wie es schon bekannt, gegenüber der Natriumformiat-Lösung völlig reaktionslos.

Nun combinierte ich auch hier die Ameisensäuredarreichung mit einer gleichzeitigen Gabe von alkoholischen Substanzen und lasse die Resultate folgen:

Hund von 12,3 kg erhielt 2 g Na. formic. + 5 ccm $C_5H_{11}OH$ und schied aus

am 1. Tage 1160 ccm Harn mit 0,1388 g Formiat
„ 2. „ 1130 „ „ „ 0,0464 g „
„ 3. „ 1355 „ „ „ 0,0288 g „

zusammen 0,2140 g, nach Abzug der Normalwerte 0,1900 g Formiat oder **9,50** pCt. Bei diesem Versuch wurde, da am 3. Tage nach der Fütterung die erhöhte Ausscheidung noch anhielt, der Wert dieses Tages mitgerechnet.

Hund von 9,5 kg erhielt 2 g Na. formic. + 25 ccm C_2H_5OH und schied aus:

am 1. Tage 800 ccm Harn mit 0,0804 g Formiat
„ 2. „ 530 „ „ „ 0,0260 g „

zusammen 0,1064 g, nach Abzug der Normalwerte 0,0904 g Formiat oder **4,5** pCt.

Hund von 11,5 kg erhielt 2 g Na. formic. + 25 ccm Aceton und schied aus:

am 1. Tage 920 ccm Harn mit 0,2660 g Formiat
„ 2. „ 780 „ „ „ 0,0140 g „

zusammen 0,2800 g, nach Abzug der Normalwerte 0,2640 g Formiat oder **13,20** pCt. der verabfolgten Menge.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass es unter dem Einfluss der Alkohole verglichen mit der Norm zu einer leichten Steigerung der

Fähigkeit der Formiatoxydation kommt. Bevor aus diesem Befunde ein weitgehender Schluss gezogen wird, ist es noch nötig, auch auf die zweite oben erwähnte Möglichkeit, die Aenderung der Alkoholexhalation einzugehen. In dieser Richtung liegen Versuche von Völtz und Dietrich vor; sie fanden bei Untersuchung der Exhalationsluft nach Methylalkoholdarreichung am Hunde in den ersten 48 Stunden im Mittel von drei Versuchen 21,5 pCt. der gefütterten Menge CH_3OH wieder. Da es mir wichtig erschien, zu untersuchen, ob der protrahierten, sich über circa eine Woche erstreckenden Formiatausscheidung im Harn nicht auch vielleicht eine längere Exhalation des Methylalkohols seitens des Versuchstieres entspräche, stellte ich einen dahingehenden Versuch mit folgendem Resultat an:

Ein Hund von 4 kg wurde mit 25 ccm Methylalkohol gefüttert und sofort unter die Glocke gebracht. In der im Teil I dieser Arbeit beschriebenen Weise wurde nnn die Exhalationsluft eine Woche hindurch durch die Kaliumbichromat + Schwefelsäure enthaltenden Vorlagen hindurch gesaugt und der in ihnen aufgefangene Methylalkohol titrimetisch bestimmt. Das Tier wurde täglich für einige Minuten zur Fütterung und Tränkung aus der Glocke gelassen, und wies in seinem Verhalten, da der Raum unter der Glocke ihm seiner Grösse entsprechend genügend Bewegungsfreiheit liess, andererseits auch bei der Anordnung des Versuches die Atmung in keiner Weise behindert war, niemals darauf hin, dass es den einwöchigen Aufenthalt in diesem Gefängnis besonders lästig empfinde.

Durch die Vorlagen wurden nun folgende Mengen von Methylalkohol gebunden (Versuch XIII):

Stunde	ccm	Tag	
In der 1.— 5. Stunde	0,978 ccm	am 1. Tage	3,479 = 13,9 pCt.
„ „ 6.— 24. „	2,501 „		
„ „ 25.— 30. „	0,834 „	„ 2. „	3,284 = 13,1 „
„ „ 31.— 48. „	2,450 „		
„ „ 49.— 54. „	0,537 „	„ 3. „	2,305 = 9,2 „
„ „ 55.— 72. „	1,768 „		
„ „ 73.— 78. „	0,113 „	„ 4. „	2,513 = 10,0 „
„ „ 79.— 95. „	2,400 „		
„ „ 96.—123. „	—	„ 5. „	1,185 = 4,7 „
„ „ 124.—144. „	—	„ 6. „	0,565 = 2,3 „
„ „ 145.—168. „	—	„ 7. „	0,418 = 1,7 „

In den nicht gewechselten letzten Vorlagen 0,213 = 0,9 pCt., zusammen 13,962 ccm CH_3OH = 55,8 pCt. der verabfolgten Menge.

Die Werte für die ersten 48 Stunden stimmen annähernd mit den von Völtz und Dietrich gefundenen überein; dass indes in den folgenden Tagen noch so beträchtliche Mengen des aufgenommenen Methylalkohols exhaliert werden, dürfte nicht ohne Interesse sein für das Oxydationsproblem des Methylalkohols und in Hinblick auf die klinischen Erscheinungen, welche bei den Vergiftungen mit diesem Stoff gemacht wurden.

Da wir nun bei Benutzung des obigen Verfahrens den exhalierten Alkohol nur durch Reduction der Chromsäure bestimmen, konnten wir den Einfluss des Aethylalkohols auf die Methylalkoholexhalation durch Titration der Exhalationsluft nicht eruieren, indem aus der blossen Reduction des Chromates kein Rückschluss auf die Natur des reducierenden Stoffes möglich gewesen wäre. Ein anderes für den vorliegenden Fall

anwendbares Verfahren ist mir nicht bekannt, deshalb musste zu folgender indirekten Anordnung geschritten werden:

Obige Versuche zeigten, dass es auch unter dem Einfluss der Aethylalkoholzufuhr zu einer leichten Steigerung der Formiatoxydation kam. Eine solche könnte mit einer Hemmung der Oxydation des Aethylalkohols parallel gehen, was sich in einer Steigerung der Exhalationsquote äussern müsste. Um dies festzustellen, wurden folgende Versuche (XIV, XV) unternommen:

Hund von 4,5 kg erhält 12,5 ccm Aethylalkohol und kommt unter die Glocke, unter welcher er 23 Stunden verbleibt. Das Auffangen der Exhalationsluft sowie die Verarbeitung der reducierten Chromsäure aus den Vorlagen ist eingangs beschrieben. In der Exhalationsluft fand ich in der

1.— 3. Stunde nach der Fütterung	0,326 ccm	= 2,61 pCt.
4.— 7. „ „ „ „	0,326 „	= 2,61 „
8.—10. „ „ „ „	0,119 „	= 0,95 „
11.—23. „ „ „ „	0,227 „	= 1,82 „

zusammen also 0,998 ccm oder 7,98 pGt. des gereichten Aethylalkohols.

Nach der 23. Stunde exhalierte das Tier noch weitere Stunden unter der Glocke in neu beschickte Vorlagen, ohne indes noch Alkohol zu liefern. Die Chromsäure in den letzten drei Vorlagen des Systems war gleichfalls unangegriffen.

Fünf Tage später erhält derselbe Hund mit der Schlundsonde 12,5 ccm Aethylalkohol + 2 g trocken gewogenes, chemisch reines Natriumformiat. Bei gleicher Versuchsanordnung exhalierte das Tier in der

1.— 3. Stunde nach der Fütterung	0,326 ccm	= 2,61 pCt.
2.— 6. „ „ „ „	0,227 „	= 1,82 „
7.— 9. „ „ „ „	0,119 „	= 0,95 „
10.—25. „ „ „ „	0,326 „	= 2,61 „

zusammen 0,998 ccm oder 7,98 pCt. des gefütterten Aethylalkohols.

Nach der 25. Stunde fand sich keine weitere Alkoholexhalation, auch hier zeigte die Chromsäure der letzten drei Vorlagen keine titrimetrisch nachweisbare Reduction.

Dürfen wir dieses Resultat mit Formiat + Aethylalkohol auf den Methylalkohol + Aethylalkohol übertragen, dann würde die Aethylalkoholcombination gewiss nicht dadurch zum Anlass für eine Minderausscheidung von Formiat werden, dass die Exhalation der Methylalkohole in die Höhe geht, sondern eher in einer Förderung der Formiatoxydation. Zur endgültigen Lösung dieser Frage wäre es sehr erwünscht gewesen, auch den Umfang der Formiatoxydation bei Acetondarreichung — das selbst unangreifbar ist — festzustellen, doch zwangen mich äussere Gründe hier meine Versuche abzubrechen.

Für die aprioristische Anschauung einer Hemmung der Methylalkoholoxydation durch Zufuhr eines zweiten Alkohols haben meine Versuche keine Stütze gebracht, hingegen haben sie die neue Tatsache der Aenderung der Oxydationsverhältnisse bei Alkoholcombinationen ermittelt.

V. Formiatoxydation nach chronischem Alkoholgenuss.

Ein weiterer Wunsch war es, zu erfahren, ob ein an einen bestimmten Alkohol bereits gewöhnter Organismus in der Verarbeitung des Methylalkohols ein Abweichen von der Norm erkennen lässt, was im Hinblick auf die klinischen Erfahrungen bei den Massenvergiftungen mit Methylalkohol wichtig schien.

Zu diesem Zwecke reichte ich dem Versuchstier neun Tage hindurch steigende Dosen von Aethyl- + Amylalkohol und gab ihm dann Methylalkohol (Versuch XVI).

Der Versuch nahm folgenden Verlauf: Hund von 12 kg erhält mittels Schlundsonde

am	1.	Tage	25	ccm	Aethylalkohol	+ 5	ccm	Amylalkohol
„	2.	„	25	„	„	+ 5	„	„
„	3.	„	35	„	„	+ 2	„	„
„	4.	„	25	„	„	+ 5	„	„
„	5.	„	30	„	„	+ 6	„	„
„	6.	„	35	„	„	+ 7	„	„
„	7.	„	35	„	„	+ 6	„	„
„	8.	„	35	„	„	+ 6	„	„
„	9.	„	35	„	„	+ 6	„	„

zusammen 270 ccm Aethylalkohol u. 48 ccm Amylalkohol.

Das Tier hat sich während dieser Periode täglich in mehrstündigem Rauschzustand befunden. Am Tage nach der letzten Fütterung erhielt der Hund, welcher übrigens während der Rauschperiode allmählich 1 kg zugenommen hatte, 25 ccm Methylalkohol; seine Formiatausscheidung im Harn während der nächsten sechs Tage betrug:

am	1.	Tage	620	ccm	Harn	mit	0,3120	g
„	2.	„	530	„	„	„	0,2784	„
„	3.	„	710	„	„	„	0,8032	„
„	4.	„	490	„	„	„	0,1174	„
„	5.	„	500	„	„	„	0,0168	„
„	6.	„	480	„	„	„	0,0024	„

insgesamt **1,5302** g Formiat.

Um für diese Zahl den Vergleichswert zu haben, war derselbe Hund zwei Wochen vor Beginn der chronischen Alkoholdarreichung ebenfalls mit 25 ccm Methylalkohol gefüttert worden und hatte, wie folgt, Ameisensäure ausgeschieden:

am	1.	Tage	580	ccm	Harn	mit	0,0924	g
„	2.	„	260	„	„	„	0,9226	„
„	3.	„	250	„	„	„	1,2822	„
„	4.	„	380	„	„	„	1,1322	„
„	5.	„	150	„	„	„	0,7557	„
„	6.	„	420	„	„	„	0,3963	„

zusammen **4,5814,** also das dreifache. In der Zeit zwischen diesen beiden Versuchen blieb das Tier unbenutzt.

Nun unternahm ich denselben chronischen Fütterungversuch mit nachträglicher Darreichung von Natrium formicicum.

Hund von 13,5 kg hatte auf Gabe von 2 g Natrium formicicum

am	1.	Tage	760	ccm	Harn	mit	0,3140	g	Natrium	formicicum
„	2.	„	570	„	„	„	0,0248	„	„	„

zusammen nach Abzug der Normalquote 0,3228 g oder **16** pCt. der gereichten Substanz ausgeschieden, jetzt erhielt er zunächst

am	1.	Tage	25	ccm	Aethylalkohol	+ 5	ccm	Amylalkohol
„	2.	„	25	„	„	+ 5	„	„
„	3.	„	30	„	„	+ 6	„	„
„	4.	„	30	„	„	+ 7	„	„
„	5.	„	30	„	„	+ 7	„	„
„	6.	„	30	„	„	+ 6	„	„
„	7.	„	35	„	„	+ 7	„	„
„	8.	„	30	„	„	+ 6	„	„

insgesamt 235 ccm Aethylalkohol u. 49 ccm Amylalkohol.



Am Tage darauf wurdem ihm mit der Schlundsonde 2 g Natrium formicicum eingeführt, und er lieferte: am Tage vor der Fütterung 0,0070 g, also einen durchaus normalen Wert,

am	1. Tage	680	chm	Harn	mit	0,0148 g
„	2. „	600	„	„	„	0,0008 „
„	3. „	400	„	„	„	0,0938 „

zusammen 0,1094 g, nach Abzug der normalen Ausscheidungswerte 0,0854 g Formiat oder 4,27 pCt. der gefütterten Menge. Die nächsten Tage wiesen wieder normalen Wert auf.

Ich muss darauf verzichten, aus diesem geringen Versuchsmaterial weitergehende Schlüsse zu ziehen, immerhin ist von Interesse, dass die Ausscheidung der Ameisensäure in der Nachperiode noch immer ein gesteigertes Zersetzungsvermögen des Körpers anzeigt, ähnlich wie es früher bei gleichzeitiger Darreichung von Aethylalkohol der Fall gewesen ist, ein Moment, welches ein Pendant darstellt zu der von Psychophysiologen festgestellten Nachwirkung einer starken Alkoholdosis.

Es liegt bereits eine Studie von Pringsheim (8) vor, die sich mit dem Schicksal des Aethylalkohols bei gewöhnten und nicht gewöhnten Tieren beschäftigt. Der Autor beobachtet eine schnellere Oxydation im gewöhnten Organismus; ein Befund, der vielleicht in obigen Versuchen sein Analogon findet.

Zum Schluss noch eine Bemerkung:

Der Einfluss der Alkohole auf Oxydationen wurde bisher quantitativ nur mit der Nenckischen Methode der Benzoloxydation zu Phenol untersucht und zwar mit dem Resultat, dass die Alkoholzufuhr hemmend auf die Phenolbildung wirkt. Meine Befunde haben in gewissem Sinne das Gegenteil ergeben; zum mindesten warnen sie davor, Beobachtungen an aromatischen Substanzen ohne weiteres auf Fettkörper zu übertragen.

Literatur.

1. R. Lewy, Ueber Methylalkohol und Methylalkoholvergiftung. Diss. Berlin 1912.
2. Rühle, Münchener med. Wochenschr. 1912. S. 964.
3. Kröl, Ueber das Wesen der Methylalkoholvergiftung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1913. Bd. 72. S. 444.
4. Pohl, Ueber Oxydation des Methyl- und Aethylalkohols im Tierkörper. Ebenda. Bd. 31. S. 281.
5. Völtz und Dietrich, Beteiligung des Methyl- und Aethylalkohols am gesamten Stoffumsatz im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biochem. Bd. 40. S. 15.
6. L. Schwarz, Oxydation des Acetons. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 40. S. 169.
7. O. Stepphuhn und H. Schellbach, Ueber die Ameisensäure als Zwischenprodukt der klinischen Zuckerspaltung. Zeitschr. f. exper. Chemie. 1912. Bd. 80. S. 274.
8. J. Pringsheim, Untersnchungen über das Wesen der Alkoholtoleranz. Zeitschr. f. Biochemie. 1908. Bd. 12. S. 143.
9. Rosenfeld, Congr. f. innere Med. 1906. S. 448.

XI.

Aus der II. med. Universitäts-Klinik der Königl. Charité zu Berlin
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus).

Der gesamte Energie- und Stoffumsatz beim aktiven anaphylaktischen und beim Anaphylatoxinfieber.

Von

Prof. Dr. **Rahel Hirsch** und Dr. **Erich Leschke.**

(Hierzu Tafeln II – V.)

I. Aktives anaphylaktisches und Anaphylatoxinfieber.

Die von v. Behring entdeckte Erscheinung der Ueberempfindlichkeit, die Richet später mit dem Namen der Anaphylaxie belegte, hat durch die Arbeiten der letzten Jahre für die Immunitätswissenschaft eine Fülle von neuen Fragestellungen und Ergebnissen gebracht, aber auch für die klinische Medizin ein besonderes Interesse gewonnen. Ist doch eine ganze Reihe von Krankheitserscheinungen namentlich bei den Infectionskrankheiten der Ausdruck von anaphylaktischen Reaktionen. Das gilt vor allem für das Fieber (Friedberger, Schittenhelm, Weichardt und Hartmann), für die Aenderungen des Blutbildes (Schittenhelm, Weichardt und Grisshammer, Schlecht), des Blutdruckes (Biedl und Kraus) und des Eiweissstoffwechsels (Friedemann und Isaac, Schittenhelm und Weichardt, Segale, Manoiloff).

Alle diese Reaktionen des überempfindlichen Organismus beruhen auf der Wirkung von Eiweissspaltprodukten, die bei der parenteralen Verdauung durch das Serum entstehen. Die Anaphylaxie ist demnach bloss eine Teilerscheinung des parenteralen Eiweissabbaus (Schittenhelm und Weichardt).

Die Tatsache, dass die parenterale Einverleibung von artfremdem Eiweiss in kleinen Mengen Fieber, in grossen Mengen Temperatursturz hervorruft, ist von Krehl[1]) festgestellt und durch zahlreiche Nachprüfungen bestätigt worden. E. Friedberger[2]) gebührt das Verdienst, gezeigt zu haben, dass die Temperaturänderungen des anaphylaktischen Organismus in gleicher Weise verlaufen

1) Krehl, Arch. f. experim. Pathol. 1895. Bd. 35. S. 222.

2) E. Friedberger, Naturforscherversammlung Königsberg 1910. Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 42. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 50. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 11 (Verein f. innere Med.). — Friedberger und Mita, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1911. Bd. 10. H. 1.



und auf dem gleichen Prinzipe beruhen. Injiciert man einem normalen Versuchstier eine geringe Menge artfremden Eiweisses und wartet darauf 14 Tage oder länger ab, reinjiciert ihm dann von dem gleichen artfremden Eiweiss eine gewisse Menge, so tritt je nach der Menge des reinjicierten Eiweisses Fieber oder Temperaturabfall ein. Dazwischen liegt eine Grenze, bei der die Temperatur normal bleibt, und das gleiche ist der Fall, wenn man sehr geringe Eiweissmengen reinjiciert, die keine Temperatursteigerung bedingen. Man erhält also nach Friedberger folgende Werte: 1. die Grenze für Temperatursturz, 2. die obere Konstanzgrenze, 3. die Grenze für Fieber, 4. die untere Konstanzgrenze.

Das für die gesamte Fieberlehre wichtige Ergebnis dieser Untersuchungen besteht also darin, dass, um Friedbergers eigene Worte anzuführen, „der normale Organismus die Fähigkeit hat, das parenteral zugeführte artfremde Eiweiss unter Bildung von fiebererregenden Stoffen abzubauen. Beim immunisierten Tier ist infolge des Vorhandenseins von Antikörpern diese Fähigkeit ganz enorm gesteigert, so dass sich die Bildung fiebererzeugender Mengen von Gift oft schon aus viel tausendfach, ja millionenfach kleineren Eiweissmengen ermöglichen lässt als beim normalen Tier".

Wir bezeichnen dieses Fieber bei aktiv anaphylaktischen Tieren durch Reinjection desselben artfremden Eiweisses, mit dem sie vorbehandelt, d. h. sensibilisiert worden sind, als **aktives anaphylaktisches Fieber.**

Es bedeutete nun einen wichtigen Fortschritt in der Erkenntnis der anaphylaktischen Phänomene, dass es gelang, durch Behandlung von normalem Eiweiss mit frischem Serum im Reagenzglase Substanzen zu erhalten, die bei normalen Tieren die gleichen Erscheinungen der Anaphylaxie auslösen wie das reinjicierte Eiweiss beim sensibilisierten Tier, und die E. Friedberger darum als **Anaphylatoxin** bezeichnet hat.

E. Friedberger hat auch als erster in Gemeinschaft mit Mita[1]) über Versuche berichtet, in denen es ihm gelungen ist, durch intraperitoneale Injection von Anaphylatoxin bei Meerschweinchen in kleinen Mengen Temperatursteigerung und in grossen Mengen Temperaturabfall zu erzeugen, Versuche, die von Thiele und Embleton[2]) nachgeprüft und bestätigt wurden. Der eine von uns [Leschke[3])] hat dann weiterhin die Einwirkung des Anaphylatoxins auf die Temperatur bei verschiedenen Tierarten (Meerschweinchen, Kaninchen, Hund) untersucht mit dem Ergebnis, dass die eigentliche anaphylaktische Wirkung des Anaphylatoxins und seine Einwirkung auf die Temperatur miteinander parallel gehen, indem grosse Mengen zum Tode, untertödliche Mengen zum Temperatursturz und noch kleinere Mengen zum Fieber führen. Durch intravenöse Injection von Anaphylatoxin kann man namentlich

1) E. Friedberger und Mita, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1911. Bd. 10. H. 1.
2) Thiele und Embleton, Ebenda. 1912. Bd. 16. S. 178.
3) E. Leschke, Diese Zeitschr. 1913. Bd. 14. S. 151.



bei Hunden und Kaninchen eine Temperatursteigerung bis 41° und mehr erzeugen, die in der 2.—4. Stunde ihren Höhepunkt erreicht und erst in der 6.—10. Stunde abgeklungen war. Dabei gelang es, durch die Dosierung und die Intervalle der Anaphylatoxininjectionen jede beliebige Form der Fiebercurve experimentell zu erzeugen. Die Unterschiede in den Fiebercurven beim Meerschweinchen, die rasch ansteigen und rasch wieder abfallen, auch beim Hunde und Kaninchen, wurden dadurch erklärt, dass das Serum des Meerschweinchens etwa fünfmal mehr Complement enthält als das des Hundes und infolge dieses höheren Complementgehaltes das injicierte Anaphylatoxin schneller abbaut und damit unwirksam macht, als es das Serum des Hundes oder Kaninchens zu tun vermag. Es sei gleich an dieser Stelle ausdrücklich vermerkt, dass das Allgemeinbefinden der Tiere beim Anaphylatoxinfieber in keiner Weise alteriert war und namentlich keinerlei Zeichen von Collaps aufwies. Im Gegenteil ist das Characteristicum des anaphylaktischen Collapses ja grade der Temperatursturz, also grade das Gegenteil von Fieber, wie ihn H. Pfeiffer in klassischer Weise beschrieben hat.

II. Der gesamte Energie- und Stoffumsatz beim Anaphylatoxinfieber und beim aktiven anaphylaktischen Fieber.

Der eben geschilderte Verlauf des Anaphylatoxinfiebers bei Kaninchen und Hunden und die Möglichkeit der experimentellen Erzeugung einer protrahierten Temperatursteigerung ohne jede sichtbare Alteration des Allgemeinbefindens und im besonderen der Nahrungsaufnahme und -verwertung liessen uns das Anaphylatoxinfieber als besonders geeignet erscheinen zu einer genauen Untersuchung des gesamten Energie- und Stoffumsatzes bei dieser Form des anaphylaktischen, d. h. durch parenterale Eiweissspaltprodukte erzeugten Fiebers.

Wir gingen dabei von der allgemein herrschenden Ansicht aus, dass das Anaphylatoxinfieber ein Beispiel für das bei anaphylaktischen Reaktionen überhaupt auftretende Fieber sei, und wenn nicht identisch, so doch durchaus in Parallele zu setzen sei mit dem Fieber bei anderen Formen der Anaphylaxie [aktive und passive Anaphylaxie[1])].

Diese Arbeitshypothese, im Anaphylatoxinfieber ein Beispiel für das anaphylaktische Fieber überhaupt zu haben, erwies sich jedoch als nicht haltbar. Vielmehr führten unsere Versuche zu dem Ergebnis, dass das Anaphylatoxinfieber und das Fieber bei der aktiven Anaphylaxie im Stoffwechsel sich durchaus verschieden voneinander verhalten können.

Es liegt uns fern, auf Grund dieses Befundes die seit der Entdeckung des Anaphylatoxins controverse Frage nach der Identität der Anaphylatoxinvergiftung mit dem anaphylaktischen Shock überhaupt hier aufrollen zu wollen, vielmehr begnügen wir uns mit der Mitteilung der objectiven Ergebnisse unserer Stoffwechseluntersuchungen und der aus ihnen folgenden Schlüsse über den Zusammenhang oder vielmehr das Fehlen eines Zu-

1) Friedberger, Ueber anaphylaktisches Fieber. 30. Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1913.

sammenhanges zwischen Aenderungen der Temperatur und Aenderungen des Stoffwechsels.

Eine vorläufige Mitteilung unserer Versuchsergebnisse beim Anaphylatoxinfieber haben wir schon in einer früheren Arbeit der einen von uns [R. Hirsch][1]), sowie auf dem vorjährigen Congress für innere Medicin in Wiesbaden[2]) [3]) gegeben.

Ebensowenig wie beim Anaphylatoxinfieber ist auch beim aktiven anaphylaktischen Fieber oder bei der Anaphylaxie überhaupt der gesamte Energie- und Stoffumsatz bisher untersucht worden.

Nur über den Eiweissumsatz bei der aktiven Anaphylaxie finden wir bereits einige Angaben in der Literatur. Dass parenteral einverleibtes artfremdes Eiweiss beim normalen Tier abgebaut und im wesentlichen als Harnstoff ausgeschieden wird, hat zuerst Forster[4]) festgestellt, und ist von Brown[5]), Friedemann und Isaac[6]), Heilner[7]), Schittenhelm und Weichardt[8]) bestätigt worden. Nur bei hungernden Tieren steigert die Injection artgleichen oder artfremden Serums die N-Ausscheidung in mässigem Grade. Auch der respiratorische Stoffwechsel erleidet nach den Versuchen von Heilner (l. c.) an hungernden Kaninchen durch die parenterale Einverleibung von Eiweiss keine Beeinflussung. Die ersten Versuche über den Eiweissstoffwechsel bei der Anaphylaxie haben Friedemann und Isaac (l. c.) an der Krausschen Klinik angestellt. Die wesentlichen Ergebnisse ihrer Untersuchungen waren die folgenden: Während der normale Organismus beim Fleischfresser (Hund) parenteral einverleibtes Eiweiss abbaut und im wesentlichen als incoagulablen Stickstoff ausscheidet, oder beim Pflanzenfresser (Ziege) einfach retiniert, besitzt der immunisierte (d. h. anaphylaktische) Organismus gegenüber dem normalen eine erhöhte Fähigkeit, artfremdes Eiweiss parenteral abzubauen. Dabei ist „nach der Immunisierung die Eiweissinjection von einer beträchtlichen Vermehrung des Harnstickstoffes gefolgt, die die injicierte Stickstoffmenge sehr erheblich übertrifft" (l. c., Bd. 1, S. 17). Diese Mehrausscheidung trat jedoch nur dann ein, wenn zwischen der letzten sensibilisierenden Injection und der im Stoffwechselversuch untersuchten Reinjection ein Zeitraum lag, der zur Ausbildung des anaphylaktischen Stadiums notwendig ist, also mindestens 12 Tage. In diesem Falle wurden in der Tat neben dem injicierten

---

1) Rahel Hirsch, Trypanosomen—Wärmestich—Anaphylatoxinfieber beim Kaninchen. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 13.

2) Rahel Hirsch, Anaphylatoxinfieber und Gesamtenergie- und -Stoffumsatz. 30. Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1913.

3) Erich Leschke, Untersuchungen über anaphylaktisches Fieber. 30. Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1913.

4) Forster, Zeitschr. f. Biologie. 1876.

5) Brown, Journ. of exp. med. Bd. 6. p. 207.

6) Friedemann und Isaac, Diese Zeitschr. 1905. Bd. 1. H. 3; 1906. Bd. 3. S. 209; 1907. Bd. 4.

7) Heilner, Zeitschr. f. Biologie. 1907. Bd. 32. H. 1.

8) Schittenhelm und Weichardt, Diese Zeitschr. 1912. Bd. 11. S. 69.



Stickstoff noch 5,75 g N obendrein ausgeschieden. Im präanaphylaktischen Stadium dagegen wurde bei einer Reinjection nicht nur keine Mehrausscheidung, sondern sogar unter Umständen eine gewisse Retention von Stickstoff erzielt. Friedemann und Isaac haben allerdings diese Deutung ihren Versuchen am Hunde nicht gegeben, sondern die divergenten Ergebnisse bei der Injection am 9. und am 12. Tage auf „zufällige Unregelmässigkeiten" und möglicherweise auf die verschieden grossen Vorbehandlungsdosen geschoben, da ihnen der Zeitpunkt des Eintretens des anaphylaktischen Stadiums nicht bekannt war. Wir halten es bei der grossen Bedeutung, die die Versuche von Friedemann und Isaac für die Frage des parenteralen Eiweissstoffwechsels bei der Immunität besitzen, für notwendig, hierauf hinzuweisen und ihren Versuchen an Fleischfressern die richtige Deutung zu geben, die sie erst für die Beantwortung der Frage nach der verschiedenen Einwirkung des parenteral einverleibten Eiweisses im normalen, präanaphylaktischen und anaphylaktischen Stadium tauglich machen. Demnach wird im normalen Zustand parenteral einverleibten Eiweiss vom Fleischfresser (Hund) als incoagulabler Stickstoff im Urin ausgeschieden, im präanaphylaktischen Stadium ebenfalls ausgeschieden, zum Teil jedoch retiniert, während es im anaphylaktischen Stadium[1]) eine ausserordentlich hohe Stickstoffmehrausscheidung zur Folge hat.

Während es in den Versuchen von Friedemann und Isaac nicht zu eigentlichen anaphylaktischen Erscheinungen kam, da die Reinjection auf subcutanem Wege erfolgte (auf die letzten, noch nicht genügend aufgeklärten Versuche über die Giftwirkung artfremden Eiweisses bei der Fleischfütterung können wir hier nicht eingehen), haben Schittenhelm und Weichardt in ihren klassischen Arbeiten über Eiweissumsatz und Ueberempfindlichkeit[2]) den Eiweissstoffwechsel bei der anaphylaktischen Reaktion untersucht. Sie benutzten hierzu die intravenöse Reinjection, die namentlich bei Hunden allein zu ausgesprochenen, akuten Erscheinungen führt, und fanden dabei gleichfalls eine Vermehrung der Stickstoffausscheidung. Wir geben einige von ihren Zahlen: Hund 15. Intravenöse Reinjection von 20 ccm Eiereiweiss. Steigen der N-Ausscheidung von 1,88 auf 2,88, 3,32, 2,65, 2,41 am Injectionstage und den drei folgenden Tagen. Hund 10. Intravenöse Reinjection von 20 ccm Eiereiweiss. Steigen der N-Ausscheidung von 2,38 auf 2,78, 2,75. Neben der gesteigerten N-Ausfuhr, die auf eine toxische Schädigung der Körperzellen zurückzuführen sein dürfte, fand sich gleichfalls eine Vermehrung des Allantoin und der Purinkörper im Urin als Ausdruck des infolge der intensiven Leukocytose gesteigerten Nucleinstoffwechsels. Schittenhelm und Weichardt kamen zu dem Schluss, dass wir durch die Verfolgung des Stickstoffwechsels ebenso wie die der Leukocytenwerte einen

1) Es ist natürlich nicht notwendig, dass bei diesen Versuchen auch andere anaphylaktische Erscheinungen, namentlich in den ersten Tagen des anaphylaktischen Stadiums in Erscheinung treten. In den Versuchen von Friedemann und Isaac fehlten sie schon aus dem Grunde, weil die Reinjection subcutan erfolgte.

2) Diese Zeitschr. 1912. Bd. 10. S. 418 u. 442. Bd. 11. S. 69; Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 34; 1911. Nr. 16; 1912. Nr. 2.



weitergehenden Einblick in die Schädigung des Organismus bei der Anaphylaxie erhalten als durch die früher allein übliche Messung der Temperatur. Einer anaphylaktischen Reaktion mit nur geringen Aenderungen der Temperatur kann eine enorme und langandauernde Steigerung der Stickstoffzersetzung entsprechen neben intensiver Alteration des Allgemeinbefindens.

Segale[1]) hat gleichfalls den N-Stoffwechel bei der akuten aktiven Anaphylaxie untersucht, ohne jedoch auch Temperaturmessungen angestellt zu haben. Auch er fand in allen Fällen eine „forte eliminazione di azoto". Wir wollen seine Versuche in einer kleinen Tabelle zusammenstellen, da die Originalarbeit den meisten Lesern nur schwer zu beschaffen sein wird und die Ergebnisse doch verdienen, gekannt und berücksichtigt zu werden.

Hund	Tag nach der Sensibilisierung	Reinjection mit Rinderserum	Stickstoffausscheidung in Gramm					
			vor der Reinjection		nach der Reinjection			
			1. Tag	2. Tag	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
1.	25. Tag	2 ccm intravenös	2,23	2,61	**5,39**	**4,15**	†	—
2.	15. „	2 „ „	9,14	9,58	Anurie	**11,64**	7,14	—
3.	15. „	2 „ „	5,89	5,42	„	**7,15**	**6,12**	—
4.	40. „	1 „ „	1,73	1,8	**2,92**	1,71	**2,24**	**2,81**

Am Tage der Reinjection bestand infolge des anaphylaktischen Shocks zugleich Anurie in allen vier Fällen, im zweiten und dritten Falle auch am nächstfolgenden Tag. Dadurch werden die Ergebnisse dieser Versuche sehr beeinträchtigt. Die Anurie nach der Reinjection erklärt Segale durch die „forte congestione splancnica che lo shock anafilattico determina".

Schliesslich hat Manoiloff[2]) vor einigen Monaten über die Beteiligung des N-Stoffwechsels bei der Anaphylaxie des Kaninchens berichtet. Da der Wert von N-Bilanzen bei Kaninchen infolge der mannigfaltigen bei diesen Tieren in Betracht kommenden Versuchsfehler nur ein sehr zweifelhafter ist, hat Manoiloff seine Versuche bei drei bis vier Tage hungernden Tieren angestellt und in dem zwei- bis dreimal täglich durch den Katheter entnommenen Urin in dreitägigen Mengen den Stickstoff bestimmt. Dabei fand er in allen Fällen eine erhebliche N-Mehrausscheidung, während die Temperatur gleichzeitig stark abfiel. N-Stoffwechsel und Temperatur gingen also völlig entgegengesetzte Wege; die Temperatur sank bis 35,9°. Die N-Mehrausscheidung dauerte mehrere Tage an. Der ausgeschiedene N stammte auch hier nicht aus dem artfremden Eiweiss, sondern aus dem Zerfall des eigenen Körpereiweisses. Wir wollen aus seiner ziemlich unübersichtlichen Zusammenstellung die wichtigsten Ergebnisse seiner Versuche gleichfalls tabellarisch wiedergeben.

1) M. Segale, Sul ricambio nella anafilassi da siero. Biochimia e terap. speriment. 1913. Vol. 4. p. 162.

2) E. Manoiloff, Sur la manière dont l'azote se comporte chez les lapins au cours des accidents anaphylactiques. Journ. de physiologie et de pathologie générale. März 1913. Tome 15. No. 2. p. 253.



Kaninchen	Stickstoffausscheidung 3 Tage		Temperatursturz bis
	vor der Reinjection	nach der Reinjection	
1.	0,95	**1,83**	36,1°
2.	1,45	**2,10**	37,4°
3.	1,73	**2,45**	36,7°
4.	1,45	**2,50**	36,7°
5.	1,20	**1,62**	37,0°
6.	1,07	**2,64**	36,9°
7.	1,00	**2,46**	35,9°
8.	0,94	**1,23**	36,3°
9.	1,62	**2,71**	35,9°
10.	1,12	**2,58**	35,9°
11.	1,00	**2,54**	36,0°
12.	1,00	**1,71**	37,0°

Aus diesen Versuchen geht die Steigerung des Stickstoffumsatzes infolge von Zerfall körpereigenen Eiweisses deutlich hervor.

Im Gegensatz zu diesen Autoren hat Heilner[1]) nur im präanaphylaktischen Stadium eine Steigerung der N-Ausscheidung gefunden, im anaphylaktischen dagegen eine beträchtliche Verminderung derselben (1,61 auf 0,92, 1,50 auf 1,12 und 0,98 auf 0,42 g N).

Alle diese Arbeiten berücksichtigen jedoch lediglich den N-Umsatz. Ueber den **gesamten** Stoff- und Energieumsatz bei der Anaphylaxie sind bisher unseres Wissens Untersuchungen noch nicht angestellt worden[2]). Und doch kann nur die Kenntnis des gesamten Kraft- und Stoffwechsels uns in der Erkenntnis der beim parenteralen Eiweissabbau sich abspielenden Vorgänge, die nicht nur eine immunobiologische, sondern auch eine ausserordentliche klinische Bedeutung besitzen, fördern.

Eigene Versuche.

In Folgendem wollen wir eine kurze Beschreibung unserer eigenen Versuche über den Gesamt-Energie- und Stoffumsatz beim Anaphylatoxinfieber und beim aktiven anaphylaktischen Fieber geben. Wir haben zuerst das Anaphylatoxinfieber untersucht.

Die Herstellung des Anaphylatoxins geschah auf sterilem Wege, um jede Mitwirkung von Bakterien auszuschliessen.

0,1 ccm steriles Menschenserum wurde mit 0,1—0,2 ccm sterilem präcipitierendem Antimenschenserum vom Titer 1:10000 versetzt und eine Stunde im Brutschrank gelassen. Darauf wurde das hierbei entstandene specifische Präcipitat centrifugiert, mit physiologischer NaCl-Lösung ausgewaschen und mit frischem, complementhaltigem Serum durchgeschüttelt und 1 Stunde bei 37° und 20 Stunden im Kühlschrank digeriert. In den ersten Versuchen wurde zur Anaphylatoxinabspaltung aus dem Präcipitat frisches, complementhaltiges Meerschweinchenserum in der Menge von 6—8 ccm benutzt, in den späteren Versuchen jedoch frisches

1) Zeitschr. f. Biol. 1912. Bd. 58. S. 333.

2) Nur Löning hat den Gasstoffwechsel beim anaphylaktischen Shock untersucht und ihn beim Temperatursturz und Collaps erniedrigt gefunden. Arch. f. exp. Path. 1911. Bd. 66. S. 84.



Hundeserum für die Versuche an Hunden in der Menge von etwa 15 ccm. Auf diese Weise war das Anaphylatoxin in der Mehrzahl der Versuche in arteigenem Serum gelöst, obwohl dieser Umstand, wie der eine von uns [Leschke[1]] bereits mitgeteilt hat, für das Anaphylatoxinfieber ohne Bedeutung ist.

Das digerierte Präcipitat wurde abcentrifugiert und das klare, sterile Anaphylatoxin, das natürlich für jeden Versuch frisch hergestellt wurde, abgegossen und intravenös injiciert.

Bei den Versuchen über den gesamten Energie- und Stoffumsatz beim aktiven anaphylaktischen Fieber sind wir folgendermassen vorgegangen.

Wir haben den bereits früher zu den Stoffwechselversuchen bei Anaphylatoxinfieber benutzten Hund durch drei subcutane Injectionen von je 10 ccm Kaninchenserum am 6. 4., 11. 4. und 10. 5. 1913 aktiv sensibilisiert. Nach Eintritt des anaphylaktischen Stadiums haben wir ihn durch intravenöse Reinjection von 1 ccm Kaninchenserum in aktives anaphylaktisches Fieber versetzt. Kleinere Mengen erwiesen sich als unwirksam. Bei der Reinjection von 1 ccm Kaninchenserum trat neben dem Fieber, das sich meist über vier bis sechs Stunden erstreckte und in der zweiten Stunde Werte von 39,3, 39,7—40,5 erreichte, auch meist Erbrechen und Abgang von blutigem Schleim aus dem After auf, also das klassische Symptomenbild der Enteritis anaphylactica von Schittenhelm und Weichardt[2]). Im übrigen war jedoch das Allgemeinbefinden des Hundes nicht besonders alteriert, er verhielt sich, soweit er nicht Pressbewegungen machte, namentlich von der zweiten Stunde an, ganz ruhig im Stoffwechselkäfig.

Wir betrachten es als einen besonderen Vorteil, dass wir die Untersuchungen über das Anaphylatoxinfieber und über das aktive anaphylaktische Fieber an demselben Hunde machen konnten, einem Tier, das sich durch seine ruhige Gemütsart und seine absolute Regelmässigkeit in der Nahrungsaufnahme und in seinen excretorischen Functionen zu solchen mühevollen und grosse Sorgfalt erheischenden Untersuchungen des gesamten Energie- und Stoffumsatzes ganz besonders eignete.

In der Vorperiode war es gelungen, den 9400 g schweren Hund durch Darreichung von 150 g Hundekuchen und 400 ccm Wasser im Körpergleichgewicht zu halten. Die Stickstoffbilanzen, die direkt bestimmten Calorienbilanzen, das Körpergewicht zeigten entsprechende Gleichgewichtswerte.

Dieser Hund eignete sich ausserordentlich gut für Calorimeterversuche, erstens, weil er absolut ruhig sich im Kasten verhielt und zweitens, weil er im Kasten niemals Urin liess und niemals Stuhl darin absetzte.

Für die Bestimmung und Bewertung des Respirationswassers ist dies von grösster Bedeutung, wie wir später sehen werden.

1) Diese Zeitschrift. 1913. Bd. 14. S. 154.

2) Ueber das Verhalten der Temperatur beim aktiv anaphylaktischen Fieber des Hundes und Kaninchens siehe die vorstehende Arbeit des einen von uns (Leschke) im 1. Heft dieses Bandes.



Das Tier wurde unmittelbar, ehe es in den Kasten kam, gefüttert. Es frass stets die Nahrung mit einem Male auf.

Um dem Einwand begegnen zu können, dass während des Aufenthaltes im Calorimeter die Körpertemperatur gesunken sein könnte, haben wir oft stündlich Messungen der Rectaltemperatur vorgenommen, was wir auch früher stets schon an Tagen, an denen das Tier nicht im Kasten war, durchgeführt hatten. Da der Kasten sofort wieder geschlossen wird, und die Wärmecurve genau registriert vorliegt, kann die Wärmeproduction einwandsfrei berechnet werden.

Da dies bei den Sauerstoff- und Kohlensäurewerten bei häufigem Oeffnen des Kastens nicht möglich ist, verzichten wir auf Mitteilung der betreffenden Werte.

Der Hund wurde stets vor Beginn des Versuches und nach Beendigung desselben gewogen und dann in seinen Stoffwechselkäfig gesetzt. Er liess Urin regelmässig dann erst im Käfig, so dass die gewonnenen Stickstoffzahlen einwandsfrei sind.

Anaphylatoxinfieber oder aktives anaphylaktisches Fieber kann bei entsprechender Dosierung des Anaphylatoxins bzw. des artfremden Serums (in unserem Falle Kaninchenserum) bei Fiebertemperatur zur Einschränkung der Wärmeproduction führen.

Tabelle I.

Calorienbilanz beim Anaphylatoxinfieber und beim aktiven anaphylaktischen Fieber.

Directe Calorimetrie.

Datum	Calorien-zufuhr	Calorien-abgabe	Calorien-bilanz	Bemerkungen
				I. Anaphylatoxinfieber.
4. 2. 1913	690	687,45	+ 2,55	Normaler Versuch.
6. 2. 1913	690	695,23	— 5,23	do.
11. 2. 1913	690	665	+ **25,0**	2 ccm Anaphylatoxin intravenös. Temperatur nach 2 Stunden 39,7°, normal 38,3°.
13. 2. 1913	690	675	+ **15**	2 × 3 ccm Anaphylatoxin intravenös. Um 10 Uhr 38,3°, 11 Uhr 39,2°, 12 Uhr 40,3°, 1 Uhr 40°, 2³/₄ Uhr 39,3°, 4 Uhr 37,9°, 6 Uhr 40°, 8 Uhr 38°.
19. 3. 1913	690	702,48	— 12,48	4 ccm Anaphylatoxin intravenös. Temperatur nach 1 Stunde 39,6°, nach 5 Stunden 40,4°.
26. 3. 1913	690	740	— 50	Normaler Versuch.
1. 4. 1913	690	732,8	— 42,8	1 g Pepton subcutan. Temperatur unverändert.
				II. Aktives anaphylaktisches Fieber.
2. 6. 1913	690	872	— 182	1 ccm Kaninchenserum intravenös. Temperatur: 9 Uhr 38,4°, 10 Uhr 38,8°, 11 Uhr 39,8°, 4 Uhr 39°.
5. 6. 1913	690	854	— 164	Normaler Versuch.
10. 6. 1913	920	931,4	— 11,4	1 ccm Kaninchenserum. Nach 1 Stunde 39,6°, nach 5 Stunden 38,3°; sehr unruhig, starker Tenesmus.
12. 6. 1913	920	880	+ **40**	1 ccm Kaninchenserum intravenös. Um dem Tenesmus vorzubeugen Pantopon 0,3 g, darauf keine Störungen, sehr ruhig. Temperatur: 9¹/₂ Uhr 38,3°, 12 Uhr 39,3°, 2 Uhr 39,3°.

Datum	Calorien-zufuhr	Calorien-abgabe	Calorien-bilanz	Bemerkungen
17. 6. 1913	920	921	— 1	Normaler Versuch.
19. 6. 1913	920? Erbrechen!	1005	— 85	2 ccm Kaninchenserum, Tenesmus, Erbrechen. Temperatur: 10 Uhr 38,4°, 11½ Uhr 39,1°, 2 Uhr 39,7°.
24. 6. 1913	920	943,84	— 23,84	Normaler Versuch.
26. 6. 1913	920	932	— 12	6 ccm Kaninchenserum. Temperatur unverändert; Antianaphylaxie.
2. 7. 1913	920	920	0	Thymintabletten à 0,5 g; 3 Tabletten.
10. 7. 1913	920	938	— 18	do.
16. 7. 1913	920	764,92	**+ 155,08**	16 ccm Kaninchenserum. Temperatur: 10 Uhr 38,3° (vorher), 2 Uhr 40,1° (nachher), 6 Uhr 38° (nachher). Kein Shock! Kein blutiger Durchfall; kein Tenesmus. Erbrechen, aber das Erbrochene vollständig wieder aufgefressen.

Tabelle II.

Wärmeproduction. Directe Calorimetrie.

Hund (9,35 kg). Februar-März-Juni-Juli 1913. Calorien nach Kilogramm und Quadratmeter Oberfläche berechnet.

Datum	Calorien in 24 Std.	Calorien pro Kilogramm in 24 Std.	Calorien pro Quadratmeter in 24 Std.	Calorien pro Kilogramm und Stunde	Calorien pro Quadratmeter und Stunde	Temperatur per rectum Grad	Bemerkungen
4. 2. 1913	687,45	73,52	1297	3,06	54	38,3	690 Calorien Zufuhr bis zum **10. 6.**
6. 2. 1913	695,23	74,36	1304	3,09	54,33	38,3	—
11. 2. 1913	**665**	**71,12**	**1269**	**2,96**	**52,8**	**39,7**	2 ccm Anaphylatoxin intravenös.
13. 2. 1913	**675**	**74,18**	**1301**	**3,09**	**54,20**	bis **40,3**	3 ccm Anaphylatoxin intravenös.
19. 3. 1913	**702,48**	**90,63**	**1793**	**3,77**	**74,7**	bis **40,4**	4 ccm Anaphylatoxin intravenös.
26. 3. 1913	740	95,61	1599	3,98	66,62	38,3	Normaler Versuch.
1. 4. 1913	**732,8**	**97,71**	**1913**	**4,07**	**79,7**	**38,3**	1 g Witte-Pepton subcutan.
Sensibilisiert!							
2. 6. 1913	**872**	**91,21**	**1637**	**3,8**	**68,2**	**38,3**	1 ccm Kaninchenserum intravenös.
5. 6. 1913	854	91,33	1617	3,8	67,37	38,3	—
10. 6. 1913	**931,4**	**101,79**	**1788**	**4,24**	**74,5**	**39,6**	Von da an 920 Calorien Zufuhr: 1 ccm Kaninchenserum intravenös.
12. 6. 1913	**880**	**97,78**	**1719**	**4,07**	**71,6**	**39,3**	1 ccm Kaninchenserum intravenös.
17. 6. 1913	921	99,25	1753	4,14	73	38,3	do.
19. 6. 1913	**1005**	**115,12**	**1992**	**4,38**	**83**	bis **39,7**	2 ccm Kaninchenserum intravenös.
24. 6. 1913	943,84	103,15	1813	4,3	75,6	38,3	—
25. 6. 1913	932	104,72	1824	4,36	76	**38,3**	6 ccm Kaninchenserum. Antianaphylaxie.
2. 7. 1913	920	105,14	1821	4,38	75,8	38,3	3 Thymintabletten Poehl, à 0,5 g.
10. 7. 1913	938	107,57	1861	4,5	77,5	38,3	do.
16. 7. 1913	**764,92**	**87,22**	**1545**	**3,63**	**64,3**	40,1	16 ccm Kaninchenserum. Kein Shock!

In den normalen Vorversuchen befand sich das Tier annähernd im Caloriengleichgewicht. An einem Tage handelte es sich um 2,55 Calorienretention, in dem anderen um eine positive Calorienbilanz von + 5,23 Calorien. Bei intravenöser Injection von 2 ccm bzw. 3 ccm Anaphylatoxin und einem Anstieg der Körpertemperatur von 38,3°

auf 39,7 ° wurden 25 Calorien retiniert und bei einem weiteren Verweiteren Versuch von 3 ccm Anaphylatoxin intravenös appliciert, wurden 15 Calorien vom Körper zurückbehalten, bei einer Erhöhung der Körpertemperatur um 2,3 ° (40,3 °). In allen Versuchen wurden wiederholt stundenweise Messungen der Rectalkörpertemperatur vorgenommen: Niemals, in keinem Falle zeigte sich Collapstemperatur. Auch bei den aktiv erzeugten Fieberversuchen trat niemals Temperatursturz ein.

Wird die Dosierung gesteigert, wie am 19. 3. 13 auf 4 ccm Anaphylatoxin, so wird die Bilanz negativ.

Bei dem aktiv erzeugten anaphylaktischen Fieber wird der Gesamt-Stoff- und Energieumsatz unter dem Einfluss der starken motorischen Unruhe, des intensiv sich geltend machenden Tenesmus beeinflusst, die Bilanzen werden in hohem Masse negativ. Dass die motorische Unruhe, der Tenesmus Ursache der Stoffwechselsteigerung sind, geht aus der Tatsache hervor, dass, nachdem durch Pantopon, 0,3 g, der Darmstörung vorgebeugt worden war und das Tier sich ruhig verhielt, die Calorienbilanz bei Fiebertemperatur — 39,3 ° — wieder positiven Ausschlag um + 40 Calorien zeigte. Bei der Injection von Kaninchenserum — bei den aktiven Fieberversuchen — tritt bezüglich der Dosierung in dem Gesamt-Stoff- und Energieumsatz das Gegenteil nie bei den Versuchen mit Anaphylatoxin zutage: Mit steigernder Dosis Einschränkung der Wärmeproduction.

Es zeigte sich hierbei die zunächst verblüffende Tatsache, dass bei der Reinjection von 16 ccm Kaninchenserum bei einer Fiebertemperatur von **40,1 °** die Calorienbilanz stark positiv wurde: + 155 Calorien, also eine erhebliche Einschränkung der Wärmeabgabe stattfand.

Dieser Versuch beweist deutlich, dass beim Fieber die Temperatur und der Stoffumsatz durchaus nicht parallel zu gehen brauchen, wie das bisher meist angenommen worden ist. Vielmehr kann beim anaphylaktischen Fieber, das zweifellos auch in der menschlichen Pathologie seine Analoga hat, trotz hoher Temperatursteigung die Curve des Energie- und Stoffumsatzes sinken und die Wärmeabgabe vermindert sein.

Bemerkenswert ist auch der Versuch vom 25. 7., bei dem sich der Hund infolge einer am 22. 7. erfolgten Reinjection von 2 ccm Kaninchenserum intravenös, die zu besonders schweren anaphylaktischen Erscheinungen geführt hatte, sich im Zustande der **Antianaphylaxie** befand. Es war schon a priori zu erwarten, dass infolge der Antikörperabsättigung durch die letzte Injection das intravenös reinjicierte, artfremde Serum nicht so schnell parenteral abgebaut werden und durch seine toxischen Spaltprodukte den Stoffumsatz nicht in der gleichen Weise beeinflussen könnte, wie es das beim sensibilisierten, anaphylaktischen Tier tut. In der Tat verhielt sich der antianaphylaktische Hund bei der Reinjection nicht nur klinisch wie ein normales Tier, sondern er wurde auch in



seinem gesamten Energie- und Stoffumsatz nicht in irgendwie nennenswerter Weise alteriert. Im 24 Stundenversuche ergab sich eine geringe Unterbilanz von 12 Calorien, wie sie auch normalerweise beobachtet wird.

Im Zusammenhang mit diesen Versuchen beim Anaphylatoxin- und aktiven anaphylaktischen Fieber haben wir auch den Einfluss des **Peptons** auf den gesamten Energie- und Stoffwechsel untersucht. Wir benutzten hierbei ein besonders reines Wittepepton, das weder subcutan noch intravenös bei Meerschweinchen, Kaninchen oder Hunden jemals zu Fieber führte. Vielmehr liess es in kleinen und mittleren Dosen die Temperatur der Versuchstiere gänzlich unbeeinflusst, während es in hohen Dosen (beim Hunde 2—5 g subcutan) nur zu einer einstündigen geringen Temperatursenkung um etwa 1° führte, wie der eine von uns in früher veröffentlichten Versuchen ausführlich angegeben hat[1]).

Auch in dem Versuche vom 1. 4. 13 blieb die Temperatur nach der subcutanen Injection von 1 g Wittepepton unbeeinflusst. Trotzdem zeigte sich bei der Untersuchung des gesamten Energie- und Stoffumsatzes eine vermehrte Wärmeabgabe von 42,8 Calorien, also eine Unterbilanz. Da das Allgemeinbefinden des Hundes in keiner Weise gestört war, können wir diese vermehrte Calorienabgabe wohl auf die Wirkung des Peptons beziehen und in Parallele setzen zu der schon von Krehl und Matthes[2]) gefundenen und seitdem oftmals bestätigten Erhöhung des Eiweissumsatzes nach Injection von Deuteroalbumosen und Pepton. Irgend eine Beziehung des Peptons zu der Anaphylaxie lässt sich jedoch aus diesen Stoffwechselversuchen ebensowenig ableiten wie aus den Untersuchungen der Temperatur, des Blutdruckes u. a.

Die Versuche mit Thymin-Poehl, die in die Tabelle mit aufgenommen worden sind, sind von Rahel Hirsch im Hinblick auf therapeutische Versuche mit diesem Präparat [an Basedowkranken[3])] angestellt worden. Die Versuche sind nur hinzugefügt, um die Continuität der Tabelle nicht zu unterbrechen.

Die Stickstoffbilanz.

Im folgenden geben wir eine Uebersicht über die Stickstoffausscheidung während der gesamten Dauer der Versuche, von denen die im Februar—März—April ausgeführten den Einfluss des Anaphylatoxinfiebers, die im Juni—Juli ausgeführten den Einfluss des aktiven anaphylaktischen Fiebers auf den Eiweissstoffwechsel zeigen. Der Stickstoff wurde in der Nahrung (Hundekuchen), dem zweitägen Urin und dem Kot fortlaufend nach Kjeldahl bestimmt.

1) E. Leschke, Diese Zeitschr. 1913. Bd. 14.

2) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1897. Bd. 38. S. 284 und 1898. Bd. 40. S. 430.

3) Rahel Hirsch, Thymin in der Behandlung des Morbus Basedowii und Thymin als Schlafmittel. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 44.



Tabelle III.

Stickstoffwechsel beim Anaphylatoxinfieber (2tägige N-Bilanz). Februar-März-April.

Körpergewicht 9350 g. Normale Temperatur 38,3°.

Datum	N-Zufuhr g	N-Ausscheidung Urin g	N-Ausscheidung Fäces g	Ges.-N	Bilanz	Bemerkungen
Febr. 1913						—
1. u. 2.	10,5	8,54	1,30	9,84	+ 0,66	—
3. u. 4.	10,5	8,63	1,30	9,93	+ 0,57	—
5. u. 6.	10,5	8,72	1,30	10,02	+ 0,48	—
7. u. 8.	10,5	8,96	1,30	10,26	+ 0,24	—
9. u. 10.	10,5	8,79	1,30	10,09	+ 0,41	—
11. u. **12.**	10,5	8,68	1,30	9,98	+ **0,52**	Am **11.**: 1 ccm Anaphylatoxin intravenös. Temperatur nach 1 Stunde 39,2°, nach 2 Stunden 40,3°.
13. u. **14.**	10,5	**6,09**	1,30	7,39	+ **3,11**	Am **13**: 3 ccm Anaphylatoxin intravenös um **10** Uhr; um **11** Uhr **39,2**°, um **12** Uhr **40,3**°, 1 Uhr **40**°, **2** Uhr **45** Min. 39,3°, **4** Uhr 37,9°, 6 Uhr 38°, 8 Uhr 38°.
15. u. 16.	10,5	7,02	1,45	8,47	+ **2,03**	—
17. u. 18.	10,5	8,79	1,45	10,24	+ 0,26	—
19. u. **20.**	10,5	9,98	1,45	11,43	— **0,93**	Am **19.**: 4 ccm Anaphylatoxin intravenös. Temperatur nach 1 Stunde **39,6**°, nach 5 Stunden **40,4**°.
21. u. 22.	10,5	9,11	1,45	10,56	— 0,06	—
23. u. 24.	10,5	9,96	1,47	11,43	— 0,93	—
25. u. **26.**	10,5	**5,69**	1,47	**7,16**	+ **3,34**	Am **25.** und **26.**: Protrahiertes Anaphylatoxinfieber. 6 Injectionen von 1—4 ccm Anaphylatoxin. Fieberzacken von 40,5°, 40,7°, 40,1°, 40,1° und 41°*).
27. u. 28.	10,5	8,29	1,47	9,76	+ 0,74	—
März						
1. u. 2.	10,5	8,79	1,52	10,31	+ 0,19	—
3. u. 4.	10,5	8,98	1,52	10,5	0	—
5. u. 6.	10,5	8,99	1,52	10,51	— 0,01	—
7. u. 8.	10,5	9,42	1,52	10,94	— 0,44	—
9. u. 10.	10,5	9,634	1,58	11,214	— 0,714	—
11. u. 12.	10,5	9,763	1,58	11,343	— 0,843	—
13. u. 14.	10,5	9,54	1,58	11,12	— 0,62	—
15. u. 16.	10,5	9,76	1,64	11,4	— 0,9	—
17. u. 18.	10,5	9,98	1,64	11,62	— 1,12	—
19. u. 20.	10,5	9,45	1,64	11,09	— 0,59	—
21. u. 22.	10,5	9,49	1,64	11,13	— 0,63	—
23. u. 24.	10,5	9,51	1,64	11,15	— 0,65	—
25. u. 26.	10,5	9,49	1,64	11,13	— 0,63	—
27. u. 28.	10,5	9,76	1,65	11,41	— 0,91	—
März/April						
31. u. 1.	10,5	10,349	1,65	11,999	— **1,499**	1 g Pepton (Witte).
2. u. 3.	10,5	9,6	1,65	11,25	— **0,75**	2 g Pepton (Witte).
4. u. 5.	10,5	8,5	1,65	10,15	+ 0,35	—
6. u. 7.	10,5	8,625	1,65	10,275	+ 0,225	—

*) Die Fiebercurve ist reproduciert in dem Vortrage von E. Leschke: Untersuchungen über anaphylaktisches Fieber. 30. Congress für innere Medicin. Wiesbaden 1913. S. 82.

Nachdem der Hund 12 Tage lang sich annähernd im Stickstoffgleichgewicht befunden hatte — die Werte schwankten zwischen +0,24



und +0,66 g N —, traten unter dem Einfluss der Anaphylatoxin-Injectionen bei Fiebertemperaturen von 40,3° und 40,4° positive Bilanzen auf von **+3,1** g N, **+2,03** g N, **+3,34** g N.

Tabelle IV.

Stickstoffwechsel beim aktiven anaphylaktischen Fieber (tägliche N-Bilanz).

Gewicht 9350 g. Normale Temperatur 38,3°.

Datum	N-Zufuhr g	Harn-N g	Fäces-N g	Gesamt-N g	N-Bilanz g	Bemerkungen
Juni 1913						
1.— 2.	5,25	4,246	1	5,246	+ 0,004	—
2.— 3.	5,25	5,234	1	6,234	— 0,984	1 ccm Kaninchenserum intravenös. Temperatur 39,8°.
3.— 4.	5.25	5,035	1	6,035	— 0,785	—
4.— 5.	5,25	5,568	1	6,568	— 1,318	—
5.— 6.	5,25	5,894	1	6,894	— 1,644	—
6.— 7.	5,25	6,023	1	7,023	— 1,773	—
7.— 8.	7	5,9	1	6,9	+ 0,1	—
8.— 9.	7	5,892	1	6,892	+ 0,108	—
9.—10.	7	5,923	1	6,923	+ 0,08	—
10.—11.	7	7,24	1	**8,24**	**— 1,24**	1 ccm Kaninchenserum intravenös. Starker Tenesmus; unruhig. Temperatur **38,3°**, auf **39,6°** gestiegen.
11.—12.	7	8	1	9	— 2,0	—
12.—13.	7	5,9	1	**6,9**	**+ 0,1**	1 ccm Kaninchenserum intravenös. Um dem Tenesmus vorzubeugen nachher 3 Tabletten Pantopon à 0.1 g: vollkommen ruhig. Temperatur von **38,3°** auf **39,3°** gestiegen.
13.—14.	7	7,6	1	8,6	— 1,6	—
14.—15.	7	5,4	1,285	6,685	+ 0,315	—
15.—16.	7	5,4	1,285	6,685	+ 0,315	—
16.—17.	7	6,74	1,285	8,025	— 1,025	—
17.—18.	7	5,78	1,285	7,065	— 0,065	—
18.—19.	7	6	1,285	7,285	— 0,285	—
19.—20.	?	4,7?	?	?	?	Erbrechen nach 2 ccm Kaninchenserum intravenös. Temp. um **10** Uhr **38,4°**, **11½** Uhr **39,1°**, **2** Uhr **39,7°**.
20.—21.	7	6,8	1,285	8,085	— 1,085	—
21.—22.	7	6,4	1,285	7,685	— 0,675	—
23.—24.	7	4,5	0,71	5,21	+ 1,79	—
24.—25.	7	7,4	0,71	8,1	— 1,1	—
25.—26.	7	7,1	0,71	7,81	— 0,81	—
26.—27.	7	7,86	0,71	**8,57**	**— 1,57**	6 ccm Kaninchenserum. Temperatur unverändert: Verhalten normal (**Antianaphylaxie**).
27.—28.	7	7,3	0,71	8,01	— 1,01	—
28.—29.	7	7,2	0,71	7,91	— 0,91	—
30. 6. bis 1. 7.	7	4,46	0,71	7,17	— 0,17	—
Juli						
1.— 2.	7	4.41	0,64	5,05	+ 1,95	Thymintabletten (Poehl) 3 à 0,5 g.
2.— 3.	7	5.59	0,64	6,23	+ 0,77	do.
3.— 4.	7	4,6	0,64	5,24	+ 1,76	do.
4.— 5.	7	5,1	0,64	5,74	+ 1,26	do.
5.— 6.	7	5,5	0,64	6,14	+ 0,86	do.
6.— 7.	7	5,5	0,64	6,14	+ 0,86	—



Tabelle IV (Fortsetzung).

Datum	N-Zufuhr g	Harn-N g	Fäces-N g	Gesamt-N g	N-Bilanz g	Bemerkungen
Juli 1913						
7.— 8.	7	5,4	0,64	6,04	+ 0,96	Thymintabletten (Poehl) 3 à 0,5 g.
8.— 9.	7	4,1	0,64	4,74	+ 2,26	do.
9.—10.	7	4,5	0,64	5,14	+ 1,86	do.
10.—11.	7	4,128	0,625	4,753	+ 2,247	—
11.—12.	7	3,641	0,625	4,266	+ 2,734	—
12.—13.	7	3,745	0,625	4,370	+ 2,63	—
13.—14.	7	3,824	0,625	4,449	+ 2,501	—
14.—15.	7	3,356	0,625	3,981	+ 3,019	—
15.—16.	7	3,248	0,625	3,873	+ 3,13	—
16.—17.	7	2,157	0,625	**2,782**	+ **4,218**	16 ccm Kaninchenserum. Temperatur um **11** Uhr **38,1**°, 1 Uhr **40,1**°, **6** Uhr 38°. Allgemeinbefinden normal, ruhig.
17.—18.	7	2,79	0,625	3,415	+ 3,585	—
18.—19.	7	3,212	0,625	3,837	+ 3,163	—
20.—21.	7	4,232	0,678	4,910	+ 2,09	—
21.—22.	7	4,314	0,678	4,992	+ 2,01	—

Bei dem aktiven anaphylaktischen Fieber zeigt die Stickstoffcurve die gleichen Verhältnisse wie die Gesamt-Calorien-Bilanz.

Am Tage der grossen Reinjection von 16 ccm artfremden Serums (Kaninchenserums) wurden **4,2** g N retiniert. Auch an den folgenden Tagen kam es nicht zu einer stärkeren Ausschwemmung von Stickstoff, sondern die N-Bilanz blieb dauernd positiv. Es handelt sich also nicht um eine einfache Retention von Stickstoff, sondern um eine wirkliche Einschränkung des Stickstoffwechsels durch die bei der aktiven Anaphylaxie entstehenden toxischen Spaltproducte des erhöhten parenteralen Eiweissabbaues.

Die Injection von **Pepton** (Witte) führt zu einer geringen Mehrausscheidung von Stickstoff, die aber nur bei der ersten Injection die auch normaler Weise gefundenen Werte überschreitet.

Das Respirationswasser.

Da das Tier durch die längere Zeit hindurch fortgesetzten Injectionen bei gleichmässiger Hundekuchenfütterung in seinem Körpergewicht stark reduciert war, so dass zu befürchten war, dass der Hund zugrunde gehen werde, musste die Nahrungszufuhr erhöht werden. Am 2. Juni betrug das Körpergewicht **9560** g und war schon am 5. Juni auf **9150** g gesunken. Die Hundekuchenzufuhr wurde deshalb um **50** g erhöht. Die Wasserdarreichung blieb dieselbe. Das Körpergewicht sank trotzdem weiter ab.

Von dem Tage der erhöhten Calorienzufuhr an trat auffallend starke Vermehrung des Respirationswassers ein. Auch an den Tagen, da der Hund durchaus ruhig normal im Calorimeter lag, zeigte sich die vermehrte Calorienabgabe durch die Wasserverdunstung.



Wie nochmals betont sei: das Tier liess niemals Urin im Calorimeter und setzte auch keinen Stuhl darin ab, das Calorimeter war stets durchaus trocken und rein. Es kann sich also, da auch die Versuchsbedingungen — abgesehen von der erhöhten Calorienzufuhr — ganz genau dieselben geblieben waren wie zuvor, nur um stark vermehrtes Respirationswasser aus inneren Gründen handeln..

Tabelle V.

Das Verhalten des Respirationswassers beim Anaphylatoxinfieber und aktiven anaphylaktischen Fieber.

Tägliche Versuchszufuhr: 400 ccm.

Tag	Wasserverdunstung		Körpergewicht	Bemerkungen
	g	Calorien	g	
11. 2. 1913	53,3	32	9350	Anaphylatoxinfieber.
13. 2. 1913	57,4	34,5	9100	do.
19. 3. 1913	177	106,2	7750	do.
20. 3. 1913	337	202,2	7820	—
26. 3. 1913	213	127,8	7740	Anaphylatoxinfieber.
1. 4. 1913	127,8	76,7	7500	1 g Pepton.
Zwischen 1. April bis Ende Mai erhält der Hund, da sein Körpergewicht stark reduciert war, gemischte Kost, es werden keine Versuche mit ihm angestellt. Das Körpergewicht steigt an auf 9500 g.				
2. 6. 1913	266	159,6	9560	1 ccm Kaninchenserum intravenös. Temperatur unverändert.
5. 6. 1913 (200 HR. 920 Cal.)	261	156,6	9350	—
10. 6. 1913	400	240	9150	1 ccm Kaninchenserum. Temperatur steigt bis 39,6 °, nur eine Stunde, sehr unruhig, starker Tenesmus.
12. 6. 1913	400	240	9000	1 ccm Kaninchenserum. 9½ Uhr 38,3°, 12 Uhr 39,3°, 2 Uhr 39,3°.
17. 6. 1913	454	272,4	9280	3 Tabl. Pantopon à 0,1 g, sehr ruhig.
19. 6. 1913	465	279	8730	2 ccm Kaninchenserum. Tenesmus. Erbrechen.
24. 6. 1913	450	270	9150	—
25. 6. 1913	425	255	8900	6 ccm Kaninchenserum. Temp. unverändert. (Antianaphylaxie.)
2. 6. 1913	482	289,2	8750	—
10. 6. 1913	562,8	337,7	8720	—
16. 7. 1913	436,2	261,72	8770	16 ccm Kaninchenserum. Kein Shock. Erbrochenes wieder aufgefressen.

Die Kohlensäureproduction und die Sauerstoffaufnahme.

Da bei diesen Versuchen der Kasten öfters geöffnet werden musste, um die Rectaltemperatur des Tieres zu messen, verzichten wir auf die Wiedergabe der genaueren Kohlensäure- und Sauerstoffwerte.

Erklärung der Curven auf Tafeln II—V.

Sämtliche Stoffwechselversuche wurden in dem Respirationscalorimeter unserer Klinik, das Rahel Hirsch bereits früher aus-



führlich beschrieben hat[1]), ausgeführt. Die Registrierung der von dem Tiere gelieferten Wärme geschieht bei diesem Apparat selbsttätig durch das Pyrometer von Siemens & Halske (an Stelle des alten Rubnerschen Volumeters). Der Pyrometer registriert **nur** die producierte Wärme und ist vom Drucke ganz und gar unabhängig. Zur Controlle des Pyrometers dienen sehr feine Thermometer, die auf 0,05° C geaicht und in demselben Calorimeterraume versenkt sind, der die Platinspirale des Pyrometers enthält, ebenso auch weitere Thermometer, welche die Temperatur des umgebenden Wasserbades angeben.

Während aller Versuche, die meist 24 Stunden in Anspruch nahmen, wurde der gesamte Stoffwechselapparat Tag und Nacht stündlich controlliert, namentlich wurden alle Thermometer stündlich abgelesen und die Ablesungen notiert.

Die Registrierung der producierten Wärme durch das Pyrometer erfolgt in Abständen von einer Minute auf langsam rotierendem Registrierpapier. Die so gewonnenen Curven geben also ein getreues Abbild der gesamten Wärmeproduction in jeder Minute. Gerade hierin liegt ein weiterer, wesentlicher Vorzug des Pyrometers.

Wir reproducieren auf den beigefügten Tafeln die Curven der Wärmeproduction in ganz unveränderter Weise, so wie sie aus dem Registrierapparat des Pyrometers herauskommen. Nur haben wir in den Fieberversuchen die Temperatur darüber aufgezeichnet, um auch die zeitlichen Differenzen zwischen Stoffwechsel- und Temperaturänderung zum Ausdruck zu bringen.

Tafel II.

Curve 1. Wärmeproduction des Hundes im Normalzustand der normalen Körpertemperatur (38,3°). Da das Tier sich ganz ruhig verhielt, verläuft auch die Curve der Calorienproduction durchaus gleichmässig.

Curve 2. Wärmeproduction beim Anaphylatoxinfieber. In diesem Versuche erfolgte auf die intravenöse Injection einer grossen Menge von Anaphylatoxin (4 ccm) ein Temperaturanstieg von der ersten bis zur sechsten Stunde, während die Wärmeproduction ziemlich regelmässig verläuft und nur in der vierten Stunde eine geringfügige Erhebung zeigt.

(Der Anstieg der Curve in der ersten Stunde bedeutet natürlich keinen Anstieg in der Wärmeproduction des Tieres, sondern ist nur der Ausdruck der Einstellung des vorher leeren Apparates auf die höhere Temperatur, die die Körperwärme des Tieres erzeugte. In den meisten Curven haben wir dieses Anfangsstück aus Gründen der Uebersichtlichkeit abgeschnitten).

Wir sehen also in diesem Versuche trotz der hohen Fiebertemperatur keine nennenswerte Erhöhung des Stoffwechsels. Erst lange nach dem Abklingen des Anaphylatoxinfiebers, nämlich in der 11.—13. Stunde, steigt die Wärmeerzeugung etwas in die Höhe, obwohl

1) Rahel Hirsch, Fieber und Chininwirkung im Fieber. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 13.



die Temperatur unverändert bleibt. Im gesamten Verlauf des 24 Stundenversuches war in der Tat nur eine geringfügige Steigerung des Energie- und Stoffumsatzes zu finden, die sich in einer negativen Calorienbilanz von — 12,48 Calorien äusserte.

Curve 3. Wärmeproduction beim protrahierten Anaphylatoxinfieber des Hundes.

Auf die erste Injection von 3 ccm Anaphylatoxin steigt die Temperatur innerhalb 2 Stunden von 38,3 ° auf 40,5 °, während die Stoffwechselcurve ganz unverändert bleibt. Erst nach der 5. Stunde, während die Temperatur zur Norm zurückkehrt, steigt der Stoffwechsel vorübergehend etwas an. Das gleiche Verhalten findet sich bei der 2. Injection von 3 ccm Anaphylatoxin, nach der auch die Temperatur allein ansteigt, während der Stoffwechsel auf dem gleichen Niveau bleibt. Die grösseren Ausschläge der Curve in den folgenden Stunden sind auf das unruhigere Verhalten des Hundes zurückzuführen.

Trotz der zweimaligen Steigerung der Temperatur ist der gesamte Stoff- und Energieumsatz in diesem 24 Stundenversuche eingeschränkt. Der Hund hat bei einer Zufuhr von 690 Calorien nur 675 Calorien ausgegeben, also 15 Calorien gespart (positive Bilanz).

Tafel III.

Curve 4. Wärmeproduction beim Anaphylatoxinfieber des Hundes.

Nach intravenöser Injection von 2,3 ccm Anaphylatoxin erfolgt innerhalb 2 Stunden ein Temperaturanstieg auf 39,8 °, während die Stoffwechselcurve ganz gleichmässig verläuft. Nach dem Absinken der Temperatur sinkt die Stoffwechselcurve unter die Norm, und zwar zeigt sie diese Tendenz in geringem Grade schon in der 5.—8. Stunde, ausgesprochener noch in der 13.—18. Stunde. Die Zacken der Curve in der 19. und 22. Stunde rühren von der Unruhe des Tieres her, die sich immer gegen das Ende des Versuches zu steigerte.

Curve 5. Normalcurve der Wärmeproduction des Kaninchens bei normaler Körpertemperatur (39,0—39,6 °).

Die Curve zeigt den gleichmässigen Verlauf der Calorienproduction des ruhenden Tieres im Normalzustande.

Curve 6. Wärmeproduction beim Anaphylatoxinfieber des Kaninchens.

Auf die intravenöse Injection von 0,8 ccm Anaphylatoxin steigt die Temperatur innerhalb 2 Stunden auf 41,2 °, der Stoffwechsel dagegen sinkt, wie die Pyrometercurve zeigt. Erst mit dem Abklingen des Anaphylatoxinfiebers steigt die Caloriencurve wieder zur Norm, um nachher wieder abzusinken. Die gesamte Calorienproduction betrug während 17 Stunden nur 136 Calorien gegenüber 168 und 170 Calorien in den Normalversuchen, was also einer positiven Bilanz von etwa 32—34 Calorien entspricht[1]).

1) Rahel Hirsch, Trypanosomen - Wärmestich - Anaphylatoxinfieber beim Kaninchen. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 13.



Curve 7. Wärmeproduction beim Anaphylatoxinfieber des Kaninchens.

In der ersten Stunde nach der intravenösen Injection von 0,8 ccm Anaphylatoxin steigt die Temperatur auf 40,3 °, in der zweiten Stunde auf 40,7 °. Die Caloriencurve, die infolge der Herausnahme des Tieres aus dem Apparat für die Injection etwas gesunken ist, erreicht trotz des hohen Fiebers ihre alte Höhe nicht mehr, sondern stellt sich dauernd auf ein etwas niedereres Niveau ein. Dem entspricht auch ein beträchtliches Zurückbleiben der gesamten Wärmeproduction gegenüber der Norm: im 17 Stundenversuche wurden nur 139,8 Calorien gegenüber 168—170 Calorien im Normalzustande ausgegeben, was einer positiven Bilanz von etwa 28—30 Calorien entsprechen würde.

Tafel IV.

Curve 8. Wärmeproduction beim aktiven anaphylaktischen Fieber des Hundes.

Bei den Versuchen mit aktiver Anaphylaxie zeigt sich in den Caloriencurven stets eine ausgesprochene Steigerung des Stoffwechsels in den beiden ersten Stunden, die wohl ausschliesslich auf die Press- und Würgbewegungen des Tieres infolge der akuten Enteritis anaphylactica zurückzuführen ist. Nachher verläuft die Curve wieder gleichmässig, und zwar meist etwas unter dem Niveau der Normalcurve. Diese geringe Einschränkung des Stoffwechsels im weiteren Verlaufe wird aber übercompensiert durch die Erhöhung desselben in den ersten beiden Stunden, so dass der Gesamteffekt eine negative Calorienbilanz ist, die in diesem Versuche nur den geringen Betrag von — 11,4 Calorien ausmacht.

Curve 9. Wärmeproduction beim aktiven anaphylaktischen Fieber des Hundes.

Diese Curve zeigt deutlich die Divergenz zwischen Temperatur und Stoffwechsel. Die Stoffwechselcurve erhebt sich nur unmittelbar im Anschluss an die intravenöse Reinjection des artfremden Serums über die Norm und verläuft schon von der zweiten Stunde ab wieder auf dem alten Niveau gleichmässig weiter. Die Temperaturcurve dagegen steigt in der zweiten Stunde, in der also der Stoffwechsel wieder normal verläuft, bis auf 39,8 ° und hält sich auf dieser Höhe bis zur vierten Stunde nach der Injection (8. Stunde des Versuchs). Wir sehen also in der deutlichsten Weise, dass auch bei hohem Fieber der Stoffwechsel normal verlaufen, ja sogar eher etwas eingeschränkt sein kann.

Curve 10. Wärmeproduction beim aktiven anaphylaktischen Fieber.

Diese Caloriencurve zeigt, wie wichtig es ist, den Ablauf der Wärmeproduction in jeder Minute zu registrieren. Denn wenn man bei diesem Versuche nur das Ergebnis der gesamten Calorienbilanz kennen würde, die auf 690 eingenommene Calorien 672 ausgegebene Calorien angibt und somit mit einem Minus von 182 Calorien abschliesst, würde man geneigt sein, eine erhebliche Steigerung des Stoffwechsels infolge des aktiven anaphylaktischen Fiebers anzunehmen. Freilich würde man

schon stutzig werden, wenn man bei dem nach 3 Tagen vorgenommenen Normalversuch bei der gleichen Calorienzufuhr eine annähernd ebenso hohe Calorienabgabe findet wie an dem Fiebertag, nämlich 854 Calorien, also eine Unterbilanz von — 164 Calorien. Schon dieser Umstand weist darauf hin, dass die Calorienzufuhr zu niedrig war und dadurch leicht ein gesteigerter Stoffwechsel vorgetäuscht werden konnte. Sie wurde demgemäss in der Folgezeit auch von 690 auf 920 Calorien erhöht.

Betrachtet man nun die Curve der Wärmeproduction, so sieht man während des Fiebers, das 39,8° erreichte, nicht nur keine Erhöhung, sondern eine geringe Einschränkung der Wärmebildung, die von der 1. bis zur 8. Versuchsstunde anhält. Von der 8. Stunde ab verläuft die Caloriencurve ebenso gleichmässig weiter, nur ist ihr Niveau ein etwas höheres und entspricht dem des Normalzustandes. Ohne viel Wert auf diese geringe Differenz legen zu wollen, erscheint es uns doch wichtig, darauf hinzuweisen, dass auch bei diesem Versuche trotz des Fiebers der Stoffwechsel keine Steigerung, sondern eher eine geringe Einschränkung erfährt.

Tafel V.

Curve 11. Wärmeproduction beim aktiven anaphylaktischen Fieber nach hoher Reinjectionsdosis.

Bei diesem Versuche waren die klinischen Erscheinungen der Enteritis anaphylactica trotz der grossen Reinjectionsmenge (16 ccm artfremdes Serum) nur geringe. Der Hund erbrach zwar, frass aber bald das Erbrochene wieder auf. Der Fieberanstieg erfolgte erst in der zweiten Stunde nach der Injection zugleich mit einem hohen Anstieg der Wärmeproduction. Letztere hält sich auch noch in der 3. und 4. Stunde nach der Injection (5. und 6. Versuchsstunde) über der Norm. Am Ende der 6. Versuchsstunde erreicht die Caloriencurve die normale Höhe, sinkt aber in den folgenden Stunden fast um eine ganze Strichbreite unter dieselbe und hält diesen niederen Stand (mit Ausnahme einer kurzdauernden Erhebung in der 10. Stunde) bei, obwohl die Temperatur in der 7. Versuchsstunde noch auf 40,1° beharrt, in der 9. Stunde noch 39° beträgt und erst in der 11. Versuchsstunde (9. Stunde nach der Injection) zur Norm zurückkehrt. Die Discrepanz zwischen Temperatur- und Stoffwechselverlauf und die Einschränkung der gesamten Wärmeproduction auch beim aktiven anaphylaktischen Fieber tritt in der Curve deutlich hervor. Die Wärmeersparnis betrug in diesem Versuche + 155,08 Calorien.

Curve 12. Wärmeproduction bei der Antianaphylaxie.

Infolge einer vor 2 Tagen erfolgten Reinjection mit artfremdem Serum, die zu schweren anaphylaktischen Erscheinungen geführt hatte, befand sich der Hund am Versuchstage (25. 6. 13) im Stadium der Antianaphylaxie. Die intravenöse Reinjection von 6 ccm artfremden (Kaninchen) Serums führte daher zu keinerlei klinischen Erscheinungen. Die Temperatur blieb gleichfalls unbeeinflusst. Dementsprechend zeigt auch die Curve der Wärmeproduction einen durchaus normalen Verlauf.



Zusammenfassung.

1. **Aktives anaphylaktisches Fieber** und **Anaphylatoxinfieber können** zur **Einschränkung des Gesamt-Stoff- und Energiehaushaltes** führen.
2. Diese Einschränkung tritt deutlich in der Stickstoffcurve und in der **direkt** bestimmten Calorienproduction zu Tage.
3. Beim **Anaphylatoxinfieber** ist im allgemeinen die Bilanz des gesamten Energie- und Stoffumsatzes dauernd positiv. Nur bei intravenöser Injection grösserer Anaphylatoxinmengen (4—6 ccm) wurde eine negative Bilanz bei derselben Ernährung gefunden.
4. Beim **aktiven anaphylaktischen Fieber** zeigt sich die Divergenz zwischen Fiebertemperatur und Stoffwechsel namentlich bei sehr grossen Dosen. 16 ccm Kaninchenserum intravenös reinjiciert lösen keinerlei Shockwirkung aus. Das Tier bleibt vollständig ruhig und die Calorienbilanz wird stark positiv, Die grossen Reinjectionsmengen artfremden Serums wirken demnach bei dem aktiven anaphylaktischen Fieber auf den Stoffwechsel ebenso wie die kleinen Injectionsmengen von Anaphylatoxin.
5. Kleinere Reinjectionsmengen (1—2 ccm artfremden Serums) führen beim aktiv anaphylaktischen Hunde zu Fieber bis 40°. zugleich aber auch zu dem Symptomenbild der Enteritis anaphylactica (Schittenhelm und Weichardt) mit Erbrechen, Durchfall und heftigen Pressbewegungen. Unter dem Einfluss derselben wird die Bilanz des gesamten Energie- und Stoffumsatzes selbstverständlich negativ. Schaltet man die durch die Darmstörung hervorgerufenen Pressbewegungen durch Pantopon aus, so zeigt die Calorienbilanz trotz des Fiebers (40,3°) wieder **positive** Werte.
6. Im Stadium der **Antianaphylaxie** führt die Reinjection selbst grösserer Mengen artfremden Serums zu keiner nennenswerten Aenderung des Energie- und Stoffumsatzes.
7. **Pepton** (Witte) führt bei subcutaner Injection selbst grosser Mengen (1—5 g) beim Hunde nicht zu Temperatursteigerung. Dagegen steigert es den gesamten Energie- und Stoffumsatz in geringerem Masse, wie sowohl die direkte Calorimetrie als auch die Stickstoffbilanz beweist.
8. Als das für die **Lehre vom Fieber** wichtigste Ergebnis unserer Untersuchungen betrachten wir die Feststellung, dass **beim Fieber der Stoff- und Energieumsatz und die Temperatursteigerung mit einander nicht parallel zu gehen brauchen**. Vielmehr kann bei hoher Temperatursteigerung sowohl im Anaphylatoxinfieber als auch im aktiven anaphylaktischen Fieber der gesamte Energie- und Stoffumsatz eingeschränkt sein, d. h. eine positive Bilanz zeigen.



XII.

Aus der I. medizinischen Universitäts-Klinik in Wien.

Studien über den Purinstoffwechsel.

I. Mitteilung:

Der Einfluss des Adrenalins auf die Allantoinausscheidung beim Hunde.

Von

Prof. Dr. **W. Falta.**

Seitdem die Untersuchungen von Burian und Schur gezeigt hatten, dass die Ausscheidung der Harnpurine hauptsächlich von zwei Factoren beeinflusst wird — nämlich von dem bei purinfreier Kost zum Abbau gelangenden purinhaltigen Körpermaterial (endogener Factor) und von dem Puringehalt der Nahrung (exogener Factor) —, bewegen sich die Untersuchungen über den Purinstoffwechsel hauptsächlich nach zwei Richtungen. Einerseits wurde die Ausscheidung der Purinkörper im Harn bei peroraler oder parenteraler Zufuhr verschiedenartigen purinhaltigen Materiales eingehend im Tierexperiment und beim Menschen studiert. Andererseits hat man mit Erfolg die einzelnen Phasen des fermentativen Abbaues festgestellt und, indem man studierte, in welchen Organen die wirksamen Fermente vorhanden sind, aufgedeckt, welche Organe sich hauptsächlich am Purinabbau beteiligen. Ueber diejenigen Vorrichtungen im Organismus aber, die unter physiologischen Verhältnissen den Purinstoffwechsel regeln, ist bisher so gut wie nichts bekannt. Der tiefe Einblick, den uns die Studien über den Einfluss des Blutdrüsensystems und des vegetativen Nervensystems auf die Regulation des Stoffwechsels (respiratorischer Stoffwechsel, Eiweissstoffwechsel, Kohlehydratstoffwechsel usw.) gebracht haben, liess erwarten, dass diese beiden Faktoren auch in den Purinstoffwechsel regulierend eingreifen. Ich habe mich gemeinsam mit mehreren Mitarbeitern schon seit mehr als fünf Jahren mit dieser Frage beschäftigt. Für mancherlei in dieser Beziehung wertvolle klinische Beobachtungen suchten wir zuerst eine experimentelle Grundlage zu schaffen. Eine kurze Mitteilung der ersten mit Dr. Priestley ausgeführten Versuche findet sich bereits in einem 1909 in der Wiener klinischen Wochenschrift veröffentlichten Artikel (1). Ausführlicher habe ich gemeinsam mit Dr. Nowacynski (2) über klinische Beobachtungen bei Akromegalie und hypophysärer Dystrophie berichtet. Bei jener fanden wir eine auffallend hohe, bei dieser auffallend niedrige Werte für den endogenen Harnsäurefactor. In meinem Buch über die Blutdrüsenerkrankungen (3) ist der uns leitende Gedankengang ebenfalls angedeutet.



Die interessanten Untersuchungen von Abl (4) über den Einfluss des Splanchnicustonus auf den Purinstoffwechsel und die bedeutsame Mitteilung von E. Michaelis (5) über den Harnsäurestich veranlassen mich, vorerst jene Versuche mitzuteilen, die ich gemeinsam mit Dr. Priestley über den Einfluss des Adrenalins auf die Allantoinausscheidung beim Hund anstellte. Ich will mich darauf beschränken, folgenden langfristigen und genau durchgeführten Stoffwechselversuch zu beschreiben.

Versuchsprotokoll 277.

23 kg schwerer Hund wird täglich mit der gleichen Menge rohen, sorgfältig von Fett befreiten Pferdefleisches und der gleichen Menge von Reis und Speck gefüttert. Der Harn wird täglich durch Katheterisieren abgegrenzt.

Periode	Ū-Stickstoff p. d. im Mittel	Basenstickstoff p. d. im Mittel	Allantoinstickstoff p. d. im Mittel	Dextrose p. d. im Mittel
3 Tage	0,0065	0,0030	0,3218	—
4 Tage (tägl. 3×3 ccm Pituitr. infund. subc.)	0,0238	0,0074	0,2970	—
6 Tage	0,0038	0,0069	0,3010	—
4 Tage (tägl. 3×3 mg Adrenalin subc.)	0,0207	0,0055	0,3940	4,84
4 Tage	0,0082	0,0040	0,2640	—

In der viertägigen Periode mit subcutaner Injection von täglich 9 ccm Pituitrinum infundibulare (Parke Davis) zeigen sich im Purinstoffwechsel nur sehr geringe Veränderungen, auf die ich hier nicht weiter eingehen will.

Hingegen tritt in der Adrenalinperiode eine mächtige Steigerung der Allantoinausscheidung auf, die ca. 30 pCt. beträgt, auch die Harnsäureausscheidung ist etwas gesteigert. Ob diese Steigerung der Allantoinausscheidung mit der bei Adrenalininjectionen regelmässig auftretenden Hyperleukocytose [Bertelli, Falta u. Schweeger (6)] in ursächlichem Zusammenhang steht, möchte ich vorderhand dahingestellt sein lassen. Jedenfalls zeigt dieser Versuch, dass die durch das Adrenalin bedingte Erregung des sympathischen Nervensystems einen mächtigen Einfluss auf den Purinstoffwechsel ausübt, die derjenigen nicht viel nachsteht, die E. Michaelis nach dem Claude Bernardschen Zuckerstich beobachtete. Die Beziehung dieser beiden Versuchsreihen (Adrenalininjection resp. Zuckerstich) wird noch viel inniger, wenn man bedenkt, dass wir heute die Wirkung des Zuckerstichs durch eine durch denselben erfolgende Entladung des chromaffinen Gewebes erklären. Dafür spricht, dass das chromaffine Gewebe nach dem Zuckerstich seine Chromierbarkeit verloren hat [Kahn (7)], ferner die gleiche Aenderung der Blutverteilung nach Zuckerstich und Adrenalininjection [Falta und Priestley (8)], die Blutdrucksteigerung [E. Neubauer (9)] und natürlich auch die Glykosurie.

Die Untersuchungen über den Einfluss des Adrenalins auf die Harnsäureausscheidung beim Menschen führten zu einem anderen Resultat.

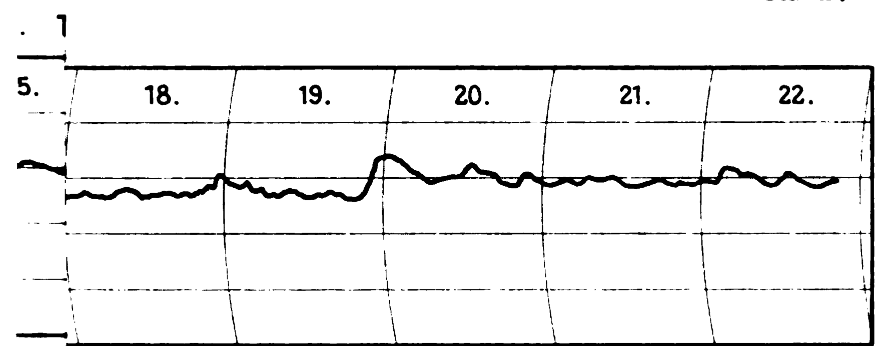
Ueber diese wird demnächst Dr. L. Zehner ausführlich berichten.

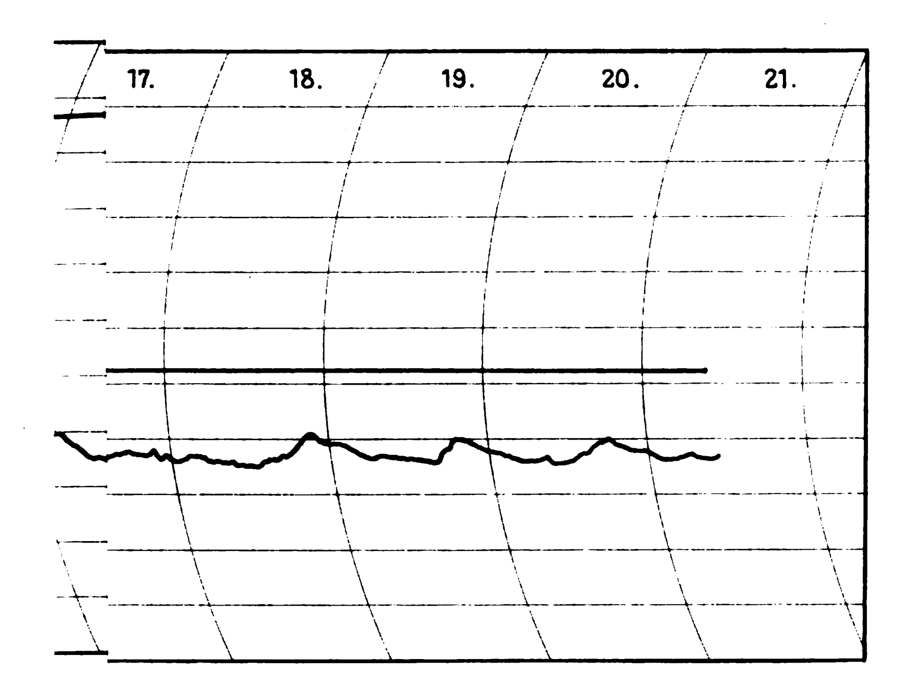


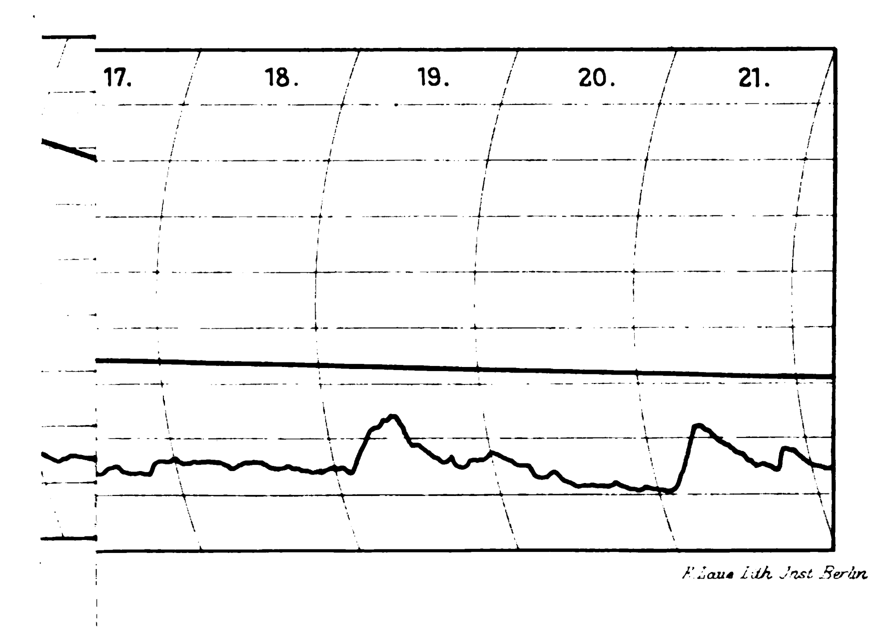
Literatur.

1) Falta, W., Weitere Mitteilungen über die Wechselwirkung der Blutdrüsen. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 30.
2) Falta, W., und Nowacsynski, Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 38.
3) Falta, W., Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913. Springer.
4) Abl, R., Ueber die Beziehungen zwischen Splanchnicustonus und Harnsäureausfuhr. Congr. f. inn. Med. 1913. — Pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1913. Bd. 74. S. 191.
5) Michaelis, Edgar, Diese Zeitschr. 1913. Bd. 14. S. 255.
6) Bertelli, Falta und Schweeger, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71.
7) Kahn, R. H., Pflügers Arch. 1911. Bd. 140. S. 209.
8) Falta, W., und G. B. Priestley, Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 47.
9) Neubauer, E., Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 43. S. 335.

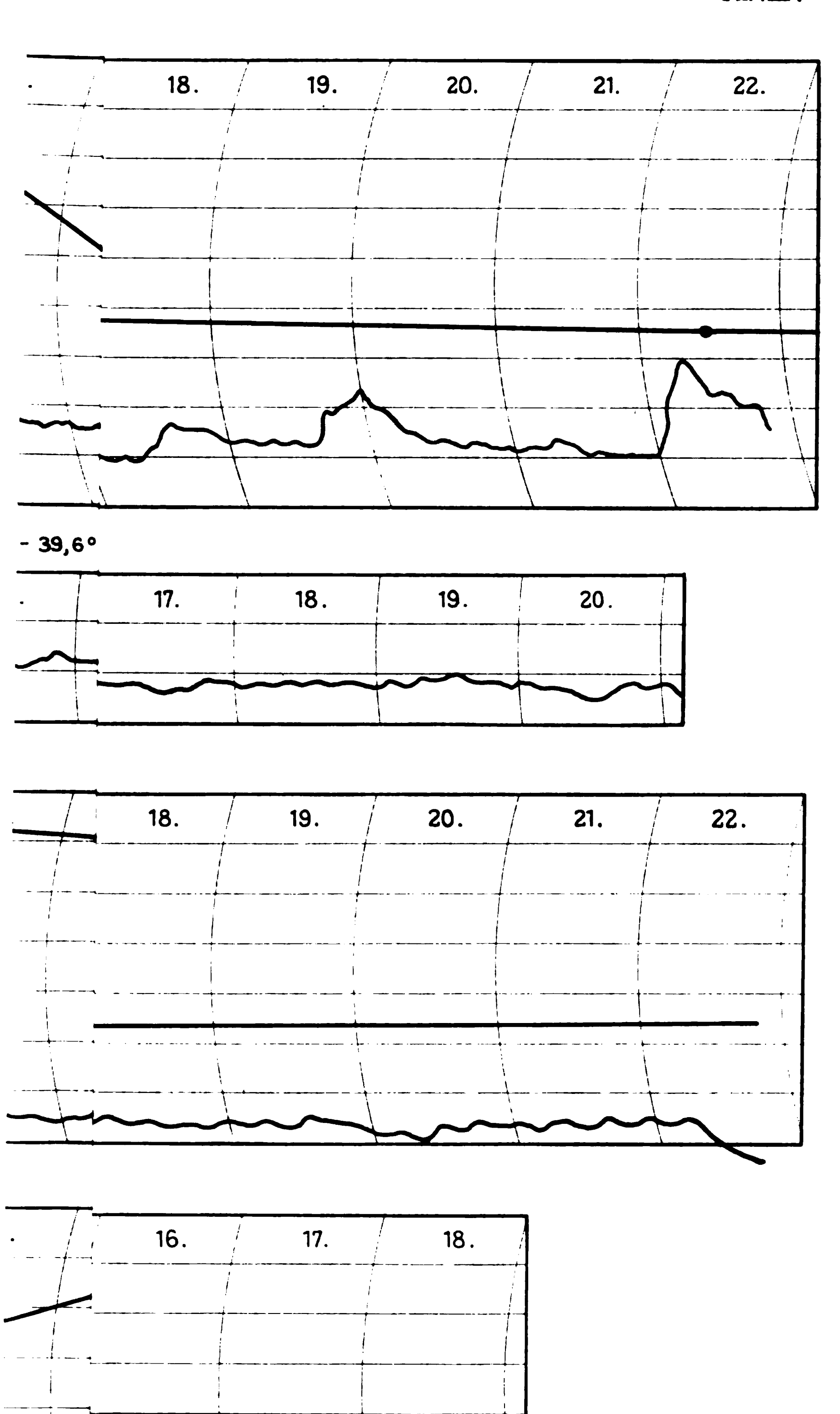
Druck von L. Schumacher, Berlin N. 4.



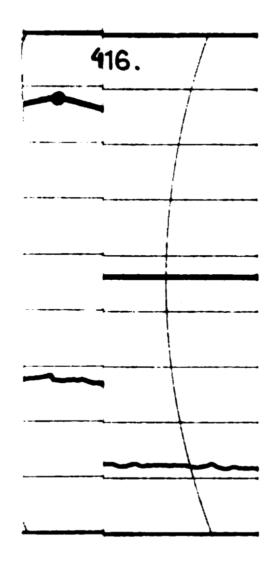




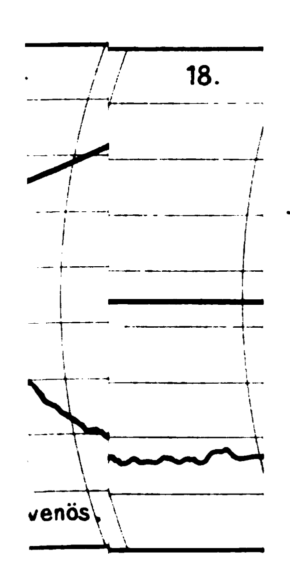
F. Laue Lith. Inst. Berlin



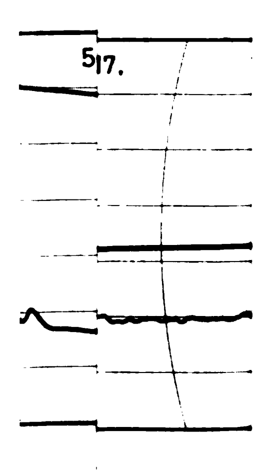
E. Laue, Lith. Inst. Berlin



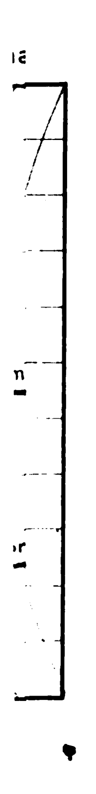
416.

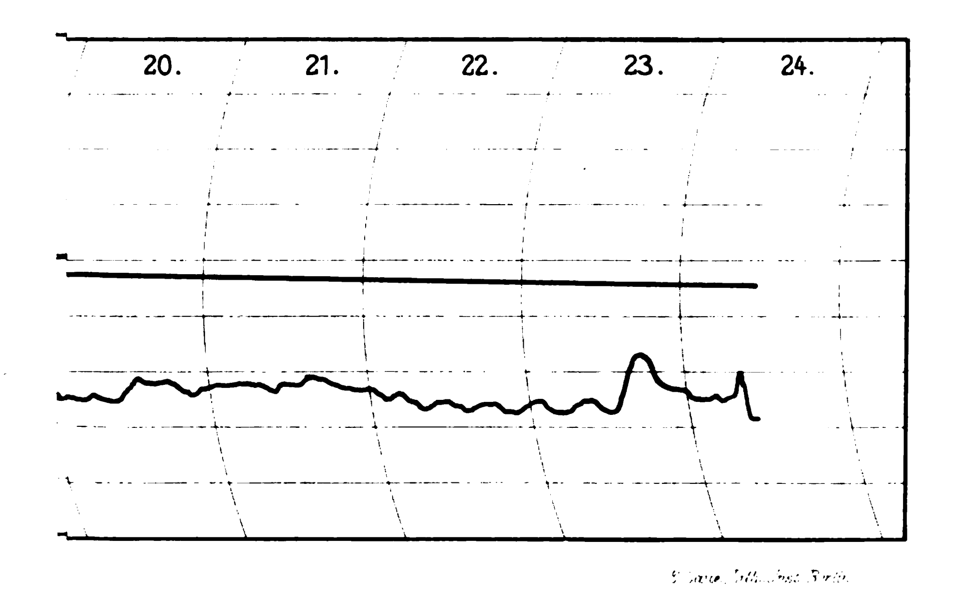


18.
venös

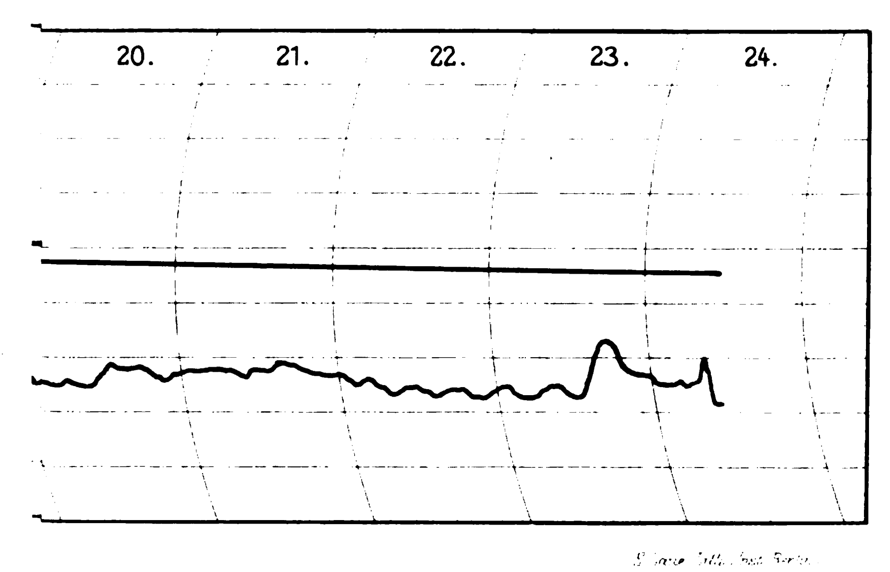


517.




20.
21.
22.
23.
24.

Taf. V.



XIII.

Aus dem Laboratorium der II. med. Klinik der Kgl. Charité, Berlin.

Experimentelle Beiträge zur Frage der Zuckerzerstörung bei Diabetes.

(Der respiratorische Quotient beim Pankreasdiabetes und die actuelle Blutreaction unter dem Einflusse von Strychnininjectionen.)

Von

Dr. **V. Iwanoff.**

Ueber das Wesen des Diabetes existieren in der Medicin principiell verschiedene Ansichten:

Man sieht den Diabetes entweder an als Folge einer Zuckervergeudung oder als Folge verminderter Zuckerzerstörung, oder als eine infolge von Zuckervergeudung sekundär entstandene Verminderung der Zuckerzerstörung. Bis jetzt sind diese Auffassungen nur Hypothesen gewesen, deren Richtigkeit man aus den bisherigen Experimenten am menschlichen oder experimentellen Diabetes zu prüfen versucht hat. Die Auffassung, dass der Diabetes die Folge einer vermehrten Zuckermobilisation ist, scheint dabei in neuerer Zeit an Boden zu gewinnen.

Die einfachste Beweisführung für die Auffassung der verminderten Zuckerverbrennung beim Diabetes wäre die, zu zeigen, dass ein schwerster Fall von Diabetes des Menschen überhaupt keinen Zucker mehr verbrennt. Eine solche Auffassung ist ja bei den oft maximalen Zuckerausscheidungen zunächst als naheliegend anzusehen, sie muss aber trotzdem erst bewiesen werden, da man sich ja auf den Standpunkt stellen kann, dass zu jeder Muskelleistung nur Kohlehydrate verbrannt werden können, und ein schwerer Diabetes verrichtet doch noch Muskelarbeit. Ein Beweis für eine solche Zuckerverbrennung beim schweren Diabetes, auch wenn sie nur minimal stattfindet, ist nur ausserordentlich schwer und überhaupt nur indirekt zu führen. Verminderung der Zuckerausscheidung nach körperlichen Bewegungen beim schweren Diabetes kann dabei nicht als ein vollgültiger Beweis für einen wirklichen Zuckerverbrauch angesehen werden, das könnte auch Folge circulatorischer Veränderungen sein, die vielleicht reflectorisch auf die Ausscheidung des Zuckers von Einfluss sind. Lüthje hat sich ebenfalls die Frage vorgelegt, ob nach der Pankreasexstirpation der Hund die Fähigkeit verloren hat, Zucker zu zerstören. Er hat, um diese Frage zu beantworten, seine Versuchshunde solange hungern lassen, bis der Urin zuckerfrei wurde, und bei solchen Hunden hat er dann das Blut auf Zucker untersucht. Er fand bei dem ersten Versuchshund, dem das Pankreas exstirpiert war und dessen Urin zuckerfrei geworden, in dem aus der Carotis entnommenen Blute 0,203 pCt. Zucker. Dann wurde der Hund gefüttert und im Urin zeigte sich wieder Zucker. Darauf hat er den Hund



hungern lassen, bis der Urin wieder zuckerfrei wurde und im Blute konnte er 0,097 pCt. Zucker nachweisen. Bei dem zweiten Versuchshund konnte Lüthje bei derselben Versuchsanordnung 0,312 pCt. Zucker im Blute nachweisen. Es geht nach Lüthje daraus hervor, dass, wenn der Zucker nicht ausgeschieden wird, er unbedingt zerstört worden sein muss. Diese Beweisführung, die allerdings viel Wahrscheinliches an sich hat, kann aber auch für die Frage der Zuckerzerstörung als keine zwingende angesehen werden.

Ferner hat Heinzheimer, indem er die Tatsache feststellt, dass schon Külz eine Verminderung der Glykosurie bei Diabetikern nach Muskelarbeit beobachtet hat, folgende Versuche gemacht: Er lässt Hunde Muskelarbeit leisten, deren calorischer Wert grösser ist, als der zugeführten Nahrung und dem kreisenden Zucker entspricht. Heinzheimer fand nun, dass der Hund nicht alle Calorien durch den circulierenden Zucker decken konnte und trotzdem Zucker ausschied. Daraus sollte nach Heinzheimer hervorgehen, dass der diabetische Hund zwar nicht ganz, aber zum Teil die Fähigkeit, Zucker zu zerstören, eingebüsst hat, dass andererseits das Wesen des Pankreasdiabetes nicht eine Ueberproduktion von Zucker sei, sondern das Verlorengehen der Fähigkeit, mit Zucker rationell zu wirtschaften.

Schliesslich haben Reicher und Stein gezeigt, dass bei Diabetikern der respiratorische Quotient niedriger ist, wenn viel Zucker ausgeschieden wird, und dass, wenn der Blutzuckerspiegel steigt, zu gleicher Zeit auch der respiratorische Quotient steigt. Auch Mohr macht auf zwei Tatsachen aufmerksam, den Abfall des respiratorischen Quotienten nach Genuss einer eiweissreichen Mahlzeit, wobei gleichzeitig viel Zucker im Urin erscheint, und sein Ansteigen in späteren Stadien auf Werte, die einer Verbrennung von kohlehydrathaltigen Substanzen entsprechen.

Das sind auch nur indirekte Beweise, sie stehen und fallen mit der Bedeutung des respiratorischen Quotienten. Einen in gleicher Richtung indirekten Beweis haben auch Porges und Salomon geliefert, die pankreas-diabetischen Hunden die Leber exstirpiert haben, und die danach eine Steigerung des respiratorischen Quotienten bis auf 1 beobachtet haben. Daraus schliessen sie, dass eben nur Kohlehydrate verbrannt worden sein können.

Auf die Bedeutung dieser Versuche und ihre kritische Beleuchtung durch Rolly (Januar 1914) wollen wir hier nicht eingehen.

Auf dem Congress für innere Medicin im Jahre 1912 hat Brugsch über Respirationsversuche gemeinsam mit Plesch an pankreasdiabetischen Hunden durchgeführt, die einer Strychninwirkung ausgesetzt wurden, berichtet. Diese Versuche ergaben ein Steigen des respiratorischen Quotienten auf hohe Werte, und zwar auf Werte über 0,8 hinaus, die zunächst annehmen lassen, dass in der Tat kohlehydrathaltiges Material auch beim pankreasdiabetischen Hunde zur Verbrennung gelangt.

Nun hat Rolly gegen die Steigerung des respiratorischen Quotienten bei diesen Versuchen gewisse Einwände gemacht, deren Berechtigung sich zunächst durchaus nicht absprechen lässt. Diese Einwände sind folgende: Beim Diabetes werde eine Veränderung der Blutalkalescenz beobachtet,



ferner gebe die Zuntz-Geppertsche Versuchsanordnung keine einwandsfreien Resultate, weil es bei dieser Versuchsanordnung zu einer Mehrausscheidung von Kohlensäure durch Ueberventilation der Lunge kommen könne.

Um dem letzteren Einwand zu begegnen, haben wir nun auf Veranlassung von Professor Brugsch wiederum Versuche über die Grösse des respiratorischen Quotienten bei normal- bzw. pankreasdiabetischen Hunden unter Strychninvergiftung angestellt; die Hunde wurden aber nur mit Fleisch bzw. Fett ernährt. Die Versuchsanordnung bei Fleisch- und Fettnahrung wurde deshalb gewählt, weil man sich sagen konnte, dass, wenn der kohlehydratgenährte, pankreasdiabetische Hund einen hohen respiratorischen Quotienten, der nahe an 1 herankommt, aufweist, und dieser Quotient zum Teil durch Abdunsten von Kohlensäure bei der Zuntz-Geppertschen Versuchsanordnung infolge der erhöhten Lungenventilation zu erklären ist, dass dann auch der nicht kohlehydratgenährte Hund einen gleichen oder annähernd gleichen respiratorischen Quotienten aufweisen müsste, falls wirklich im ersteren Falle die Höhe des Quotienten in erster Linie durch eine Mehrabdunstung von Kohlensäure aus dem Blute bzw. Gewebe oder durch ein Austreiben von Kohlensäure durch abnorme Säurebildung im Blut bedingt ist.

Bezüglich der Versuchsanordnung sei noch erwähnt, dass die Versuche nicht eher begonnen wurden, bevor der Hund sich an die Atmung im Respirationsversuche gewöhnt hatte. Im übrigen wurden die Versuche nach der in der II. medicinischen Klinik üblichen Methodik ausgeführt.

Hund I. 15 kg schwerer Hund wurde 3 Tage vor den Versuchen auf 200 g Pferdefleisch- und 20 g Schmalzkost gesetzt. Während der folgenden 3 Tage wurde der respiratorische Quotient bestimmt und zwar zweimal täglich, vor- und nachmittags. — Am 7. Tage wurde wieder der R.-Qu. bestimmt und gleich darauf Strychnin eingespritzt. Nach der Strychnineinspritzung wurde wieder der R.-Qu. festgestellt, wenn es ging vor den Krämpfen und während derselben.

Am 17. 6. 1912 wurde der Hund auf die oben angegebene Kost gesetzt, am 10. 6. vormittags wurde zum erstenmal der R.-Qu. bestimmt und es ergab sich folgendes: Versuchsdauer 25 Min. Ausgeatmete Luft 35,6 Liter auf 0° 760 mm Druck reduciert.

Analyse mittels der Ablesung:

a) Bürette 1 (Atmungsluft)	100,35	Thermobar.	94,2
b) „ 2 (von CO_2 befreite Luft)	96,4	„	94,3
c) „ 3 (von CO_2 und O_2 befreite Luft)	82,65	„	94,3

Nun wurde die Correction auf folgende Weise gemacht:

100,35 : X = 94,2 : 94,3 oder X Bürette 1 : 100,44
96,4 : X = 94,3 : 94,35 „ „ 2 : 96,44
100,44 — 96,44 = 4 ccm „ CO_2 in 100,44 ccm

Atmungsluft procentual berechnet kommt es auf 3,983 ccm CO_2 in der ausgeatmeten Luft. 96,44 — 82,65 = 13,79 ccm O_2 in 100,44 Ausatmungsluft, also 13,792 pCt.

In der eingeatmeten Luft waren enthalten 20,922 pCt., durchschnittlich genommen; es sind also 20,922 — 13,792 = 7,18 pCt. O_2 vom Organismus zurückgehalten und verbraucht. Daraus ergibt sich ein R.-Qu. von 0,6. Während der Versuchsdauer hat der Hund insgesamt 2556,08 ccm O_2 verbraucht oder in 1 Min. 102 ccm O_2 und pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,8 ccm O_2.



Am selben Tage nachmittags. Versuchsdauer 30 Min. Ausgeatmete Luft 62,6 Liter auf 0^0 760 mm Druck reduciert.

Bürette	1:	100,7	Thermobar. 97,7
„	2:	97,75	„ 97,7
„	3:	81,6	„ 97,7

Es ergibt sich daraus 2,93 pCt. CO_2 in der ausgeatmeten Luft und 4,88 pCt. O_2 von der eingeatmeten Luft zurückbehalten und verbraucht oder R.-Qu. = 0,6. Daraus lässt sich berechnen, dass der Organismus des Versuchshundes 6,4 ccm O_2 pro Minute und Kilogramm Körpergewicht zurückbehalten und verbraucht hat.

Am 11. 6. vormittags. Versuchsdauer 17 Min. Ausgeatmete Luft 34,4 Liter auf 0^0 760 mm reduciert.

Bürette	1:	101,00 ccm	Thermobar. 97,9
„	2:	97,75 „	„ 97,9
„	3:	81,9 „	„ 97,9

Daraus ergibt sich der R.-Qu. 3,218 : 5,229 = 0,63 und O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,7 ccm.

Am selben Tage nachmittags. Versuchsdauer 20 Min. Ausgeatmete Luft 34 Liter auf 0^0 760 mm Druck reduciert.

Bürette	1:	100,3	Thermobar. 94,9
„	2:	96,35	„ 94,9
„	3:	81,2	„ 94,9

Daraus ergibt sich der R.-Qu. = 3,938 : 5,818 = 0,677; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,5 ccm.

12. 6. vormittags. Versuchsdauer 18 Min. Ausgeatmete Luft 30 Liter.

Bürette	1:	100,3	Thermobar. 98
„	2:	96,3	„ 98
„	3:	81,35	„ 98

R.-Qu. = 3,988 : 6,077 = 0,656

O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,7 ccm.

Am selben Tage nachmittags. Versuchsdauer 15 Min. Ausgeatmete Luft 31 Liter.

Bürette	1:	100,65	Thermobar. 96,8
„	2:	97,3	„ 96,8
„	3:	81,3	„ 96,8

R.-Qu. = 3,328 : 4,922 = 0,61

O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,7 ccm.

Am 13. 6. wurde zuerst der R.-Qu. und Minutenverbrauch direkt vor der Strychnineinspritzung bestimmt und es ergab sich: Versuchsdauer 18 Min. Ausgeatmete Luft 30 Liter.

Bürette	1:	100,2	Thermobar. 98,5
„	2:	96,4	„ 98,6
„	3:	81,35	„ 98,5

R.-Qu. = 3,792 : 5,903 = 0,64

O_2-Verbrauch pro Minute uud Kilogramm Körpergewicht 6,5 ccm.

Es wurde nun 0,001 g Strychnin eingespritzt und nach 10 Min. der R.-Qu. bestimmt. Es ergab sich: Versuchsdauer 15 Min. Ausgeatmete Luft 33,95 Liter.

Bürette	1:	100,35	Thermobar. 98,5
„	2:	96,4	„ 98,5
„	3:	80,9	„ 98,5

R.-Qu. = 3,936 : 5,475 = 0,72

O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 8,2 ccm.



Es wurde noch einmal Strychnin eingespritzt und zwar 0,0005 g. Es traten noch keine Krämpfe ein, doch bei Beklopfen konnte man deutlich Tetanie auslösen. Versuchsdauer 13 Min. Ausgeatmete Luft 30,6 Liter.

Bürette 1:	100,4	Thermobar.	98,0
" 2:	95,85	"	98,0
" 3:	80,6	"	98,0

R.-Qu. = 4,532 : 5,733 = 0,79

O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 8,9 ccm.

Es wurde weiter Strychnin eingespritzt, bis Krämpfe eintraten und es ergab sich ein R.-Qu. = 3,204 : 3,698 = 0,87.

Es konnte direkt vor dem Tode noch einmal der R.-Qu. bestimmt werden, derselbe betrug 2,034 : 2,918 = 0,69. Die Atmung war aber bei den letzten zwei Analysen forciert und die Versuchs- ebenso wie die Controllbürette füllten sich kaum in 1 Min., was bei der Berechnung des Minutenvolumenverbrauchs zu ungenaue Resultate ergeben würde.

Hund II. Dieselbe Kost und ebenso die R.-Qu.-Bestimmung vor- und nachmittags in derselben Weise wie bei Hund I. Darauf zweimal täglich 0,1 pro Kilogramm Körpergewicht Phlorizin eingespritzt und 2 Tage lang wieder vor- und nachmittags R.-Qu.-Bestimmung. Danach Strychnineinspritzung und R.-Qu. vor und nach der Einspritzung festgestellt.

Am 17. 6. vormittags: R.-Qu. = 3,59 : 5,43 = 0,66; pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 5,7 ccm O_2-Verbrauch.

Am selben Tage nachmittags: R.-Qu. = 3,1 : 4,6 = 0,67; pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 5,9 ccm O_2-Verbrauch.

Am 2. Tage vormittags: R.-Qu. = 3,242 : 5,062 = 0,64; pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,1 ccm O_2-Verbrauch.

Nachmittags: R.-Qu. = 3,532 : 5,698 = 0,62; pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,4 ccm O_2-Verbrauch.

Am 3. Tage vormittags: R.-Qu. = 3,141 : 5,219 = 0,6; pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,05 ccm O_2-Verbrauch.

Nachmittags: R.-Qu. = 3,5 : 5,12 = 0,68; pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,5 ccm O_2-Verbrauch.

An demselben Tage um 8 Uhr abends wurde Phlorizin 0,1 pro Kilogramm Körpergewicht eingespritzt.

Am nächsten Tage, 20. 6., 8 Uhr vormittags wieder dieselbe Menge Phlorizin eingespritzt. Um 10 Uhr vormittags und 6 Uhr nachmittags R.-Qu. gemessen. Es ergab sich vormittags: R.-Qu. = 2,899 : 4,886 = 0,59; pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6 ccm O_2-Verbrauch. Nachmittags: R.-Qu. = 3,2 : 5,5 = 0,58; pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 5,8 ccm O_2-Verbrauch.

Um 8 Uhr abends desselben und 8 Uhr früh des nächsten Tages wurde dieselbe Menge Phlorizin eingespritzt.

Am nächsten Tage, 21. 6., vormittags: R.-Qu. = 2,95 : 5,12 = 0,57; pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 5,9 ccm O_3-Verbrauch.

Nachmittags: R.-Qu. = 3,2 : 5,5 = 0,58; pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 5,7 ccm O_2-Verbrauch.

Am 22. 6., also an den Tagen der Phlorizineinspritzung, wurde der Urin auf Zucker untersucht ebenso wie auf Gesamtstickstoffmenge.

Was die Zuckerbestimmung betrifft, haben wir uns der Bertranschen Methode bedient, wie sie in dem Abderhaldenschen Handbuch angegeben ist, während die Gesamtstickstoffbestimmung nach Kjeldahl vorgenommen wurde.

Am 21. 6. haben wir in dem Urin 29,365 g Zucker und 11,005 g Stickstoff festgestellt. Also das Verhältnis D : N = 2,6 : 1.



Am 22. 6. betrug die Zuckermenge 74,592 g und der Gesamtstickstoff 27,906 g oder D : N = 2,6 : 1.

Am Abend desselben Tages wurde wieder dieselbe Menge Phlorizin eingespritzt und nächsten Tage vormittags, nachdem wieder Phlorizin eingespritzt worden, wurde der R.-Qu. bestimmt. Es ergab sich folgendes: R.-Qu. = 3,307 : 5,542 = 0,594; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 5,7 ccm.

Es wurde sofort nach der letzten Gasanalyse 0,001 g Strychnin eingespritzt und nach 10 Min. betrug der R.-Qu. = 3,792 : 4,605 = 0,82; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,7 ccm.

Nach 2 weiteren Strychnineinspritzungen à 0,002 g wurde wieder die Gasanalyse vorgenommen. Nach der ersten Einspritzung betrug der R.-Qu. bei starken Krämpfen 2,839 : 4,398 = 0,646; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,15 ccm. Nach der zweiten Einspritzung direkt vor dem Tode R.-Qu. = 6,75 : 8,472 = 0,79; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,45 ccm.

Hund III. Bei derselben Kost (200 g Fleisch und 20 g Schmalz) wurde die ersten drei Tage die Gasanalyse vorgenommen und hat folgendes ergeben:

1. Tag vormittags: R.-Qu. = 2,943 : 4,513 = 0,65; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,1 ccm.

Nachmittags: R.-Qu. = 3,1 : 4,62 = 0,69; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,25 ccm.

2. Tag vormittags: R.-Qu. = 2,896 : 4,947 = 0,57; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,1 ccm.

Nachmittags: R.-Qu. = 3,244 : 4,674 = 0,6; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,5 ccm.

3. Tag vormittags: R.-Qu. = 3,292 : 5,112 = 0,64; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,3 ccm.

Nachmittags: R.-Qu. = 3,56 : 5,47 = 0,65; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,5 ccm.

Am nächsten Tage (5. 7.) wurde die Pankreasexstirpation gemacht. Am 6. 7. zeigte der Urin 1,05 pCt. Zuckergehalt und die Gesamtmenge des Zuckers betrug 7,35 g. R.-Qu. = 3,097 : 5,587 = 0,55; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 5,9 ccm.

Am 7. 7. enthielt der Urin schon über 2 pCt. Zucker. R.-Qu. = 3,25 : 5,07 = 0,57; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 5,75 ccm.

Am 8. 7. ergab die Gasanalyse R.-Qu. = 3,45 : 5,85 = 0,589; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 5,87 ccm.

Gleich darauf wurde 0,0005 g Strychnin eingespritzt und 10 Min. darauf betrug der R.-Qu. = 3,373 : 4,754 = 0,703; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,75 ccm. Nach weiterer Einspritzung von 0,001 g Strychnin traten stärkere Krämpfe auf und der R.-Qu. betrug 3,298 : 4,28 = 0,771; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 7,2 ccm.

Hund IV. Bei dem 4. Hund wurden dieselben Versuche angestellt wie bei Hund III und die Gasanalyse ergab in den ersten drei Tagen: R.-Qu. 0,65, 0,72 bzw. 0,61 und O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 5,7, 6,2 bzw. 6,1 ccm.

Am 4. Tage wurde das Pankreas exstirpiert und drei Tage darauf enthielt der Urin 3,256 pCt. Zucker mit einer Gesamtmenge von 27,82 g und Gesamtstickstoff 10,92 g. R.-Qu. = 2,7 : 4,12 = 0,65 und O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,3 ccm.

Es wurde 0,001 g Strychnin eingespritzt und 10 Min. darauf R.-Qu. = 4,1187 : 4,47 = 0,936; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 7,35 ccm. Der Hund blieb am Leben und am folgenden Tage vor der Strychnineinspritzung

R.-Qu. = 2,698 : 4,442 = 0,607; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,45 ccm.

Nach 0,001 g Strychnin betrug der R.-Qu. = 3,94 : 5,86 = 0,673; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 6,72 ccm. Nach einer neuen Strychnineinspritzung von 0,002 g R.-Qu. = 3,68 : 5,23 = 0,704; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 7,12 ccm.

Nach der letzten Strychnineinspritzung von 0,002 g R.-Qu. = 4,27 : 5,73 = 0,75; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 7,31 ccm.

Besprechung der Versuche.

Wenn wir unsere Versuchsergebnisse zusammenstellen, so wird sich folgendes ergeben:

Hund I. Vor der Strychnineinspritzung.

CO_2-Gehalt der ausgeatmeten Luft in pCt.	O_2-Verbrauch in pCt.	R.-Qu.	O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht
3,983	7,13	0,555	6,8 ccm
2,932	4,884	0,6003	6,4 „
3,218	5,229	0,634	6,7 „
3,938	5,818	0,677	6,5 „
3,988	6,077	0,656	6,7 „
3,328	4,922	0,61	6,7 „
3,792	5,903	0,642	6,5 „
	Nach der Strychnineinspritzung.		
3,936	5,742	0,719	8,2 ccm
4,532	5,733	0,79	8,9 „
3,204	3,698	0,866	
2,034	2,918	0,69	
	Hund II. Vor der Phlorizineinspritzung.		
3,59	5,43	0,66	5,7 ccm
3,1	4,6	0,67	5,9 „
3,242	5,062	0,64	6,1 „
3,532	5,698	0,619	6,4 „
3,141	5,219	0,601	6,5 „
3,5	5,122	0,68	6,5 „
	Nach der Phlorizineinspritzung.		
2,899	4,886	0,593	6,0 ccm
3,2	5,5	0,58	5,80 „
2,95	5,12	0,57	5,90 „
3,20	5,50	0,58	5,70 „
3,307	5,542	0,59	5,75 „
	Nach der Strychnineinspritzung.		
3,792	4,605	0,82	6,70 ccm
2,839	4,398	0,648	6,15 „
6,75	8,472	0,79	6,45 „
	Hund III. Vor der Pankreasexstirpation.		
2,943	4,513	0,649	6,1 ccm
3,1	4,6	0,69	6,25 „
2,896	4,947	0,57	6,1 „
3,244	4,674	0,69	6,5 „
3,292	5,112	0,64	6,3 „
3,56	5,47	0,65	6,05 „



CO_2-Gehalt der ausgeatmeten Luft in pCt.	O_2-Verbrauch in pCt.	R.-Qu.	O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm Körpergewicht
Nach der Pankreasexstirpation.			
3,097	5,587	0,55	5,9 ccm
3,25	5,07	0,64	5,75 „
3,45	5,85	0,589	5,87 „
Nach der Strychnineinspritzung.			
3,343	4,754	0,703	6,75 ccm
3,298	4,28	0,771	7,2 „
Hund IV. Vor der Pankreasexstirpation.			
3,21	4,93	0,65	5,7 ccm
3,35	4,65	0,72	6,2 „
3,15	5,16	0,61	6,1 „
Nach der Pankreasexstirpation.			
2,7	4,12	0,65	6,3 ccm
2,69	4,44	0,607	6,45 „
Nach der Strychnineinspritzung.			
4,187	4,47	0,936	7,35 ccm
3,94	5,86	0,673	6,72 „
3,68	5,23	0,704	7,12 „
4,27	5,73	0,75	7,31 „

Ueberblicken wir nun die Resultate, so finden wir beim ersten normalen Hunde vor der Strychnineinspritzung einen respiratorischen Quotienten, der zwischen 0,55 und 0,68 liegt. Nach der Strychnin-injection steigt der respiratorische Quotient auf Werte von 0,69 bis 0,87. Der Sauerstoffbedarf pro Minute und Kilogramm Körpergewicht steigt dabei von durchschnittlich 6,6 auf 8,5. Der Wert von 0,87, den wir als respiratorischen Quotienten gefunden haben, ist zwar nicht sehr hoch, liesse sich indessen vielleicht als Folge einer gewissen Kohlehydrat-zersetzung ansprechen. Wir betonen dabei, dass beim Normalhund unter kohlehydrathaltiger Ernährung und Strychnineinwirkung der respiratorische Quotient viel mehr (bis auf Werte nahe an 1) in die Höhe geht.

Beim zweiten Hund, bei dem durch Phlorizin eine Glykosurie erzeugt wurde, liegt unter gleichen Verhältnissen der respiratorische Quotient vor der Strychnineinspritzung zwischen 0,61 und 0,68. Nach der Phlorizineinspritzung sinkt der respiratorische Quotient auf einen Wert, der um 0,58 liegt. Der Sauerstoffverbrauch vor der Einspritzung pro Kilo Körpergewicht beträgt etwa 6,2 durchschnittlich, nach der Phlorizin-einspritzung etwa 5,8. Dieser Phlorizinhund weist nach der Phlorizinein-spritzung ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten, bis zu einem Werte von 0,82, auf. Der Sauerstoffbedarf pro Kilo Körpergewicht und Minute liegt durchschnittlich bei 6,4. Daraus geht hervor, dass unter dem Ein-fluss des Phlorizins und des Strychnins der respiratorische Quotient nicht auf einen derartigen Wert steigt, dass man aus ihm notgedrungen eine Zersetzung von Kohlehydrat annehmen muss.

Beim Hund III liegt vor der Pankreasexstirpation der respiratorische Quotient bei etwa 0,66 und fällt nach der Pankreasexstirpation auf etwa

durchschnittlich 0,59. Nach der Strychnineinspritzung steigt er bis auf 0,711. Der Sauerstoffverbrauch pro Minute und Kilo Körpergewicht beträgt vor der Operation 6,2, nach der Operation sinkt er auf 5,8 und steigt nach der Strychnineinspritzung durchschnittlich auf 7 ccm. Das Facit aus diesem Versuche ergibt also nur ein geringes Steigen des respiratorischen Quotienten und ein geringes Ansteigen des Sauerstoffverbrauches. Die Steigerung des respiratorischen Quotienten ist keine derartige, dass man etwa daraus auf eine Zuckerzersetzung schliessen könnte.

Versuche an Hund IV. Vor der Pankreasexstirpation beträgt der respiratorische Quotient durchschnittlich 0,66, sinkt nach der Pankreasexstirpation auf niedere Werte zwischen 0,61 und 0,65 und steigt nach der Strychnininjection vorübergehend auf einen Wert von 0,94, um dann allerdings wieder auf Werte zu fallen, die sich um 0,7 halten. Der Sauerstoffverbrauch liegt vor der Pankreasexstirpation um 6 ccm pro Kilo Körpergewicht und Minute, nach der Pankreasexstirpation bei etwa 6,4 und steigt nach der Strychnineinspritzung durchschnittlich auf 7,1. Es ergibt sich also aus diesen Versuchen zunächst, dass die Zuckerverluste, wie sie durch Phlorizinvergiftung oder durch Pankreasexstirpation bedingt werden, zu einer Verminderung des respiratorischen Quotienten führt, die man ungezwungen wohl auf eine Ausschaltung, zum mindesten aber eine Verminderung der intermediären Kohlehydratverbrennung zurückführen kann. Nach den Strychnininjectionen steigt der respiratorische Quotient, mit einer Ausnahme beim Hund IV auf Werte, aus denen man ungezwungen auf eine Kohlehydratverbrennung schliessen könnte. Im Versuch IV ist dabei der Wert von 0,936 als respiratorischer Quotient auffallend hoch, wir wollen indessen keine grossen Schlüsse aus diesem Wert ziehen, weil er singulär ist. Trotzdem erscheint in allen Versuchen das Steigen des respiratorischen Quotienten mit dem gleichzeitigen Steigen des Sauerstoffverbrauches wichtig und weist daraufhin, dass, wenn auch die Werte von 0,8 im allgemeinen kaum überschritten werden, doch die Möglichkeit einer Kohlehydratverbrennung nicht ausgeschlossen, ja wohl wahrscheinlich ist. Bei kohlehydratgenährten Pankreashunden steigt, wie wir aus den persönlichen Mitteilungen von Brugsch und Plesch wissen, der Wert bei gleicher sonstiger Versuchsanordnung für den respiratorischen Quotienten über 0,8 an. In unseren Versuchen bleibt er bis auf die eine erwähnte Ausnahme, Hund IV, unter diesem Wert. Wir können daraus den Schluss ziehen, dass das Steigen des respiratorischen Quotienten beim kohlehydratgenährten pankreaslosen Hund, der durch Strychnininjection Muskelarbeit zu leisten gezwungen wird, wohl nicht auf einer Ueberventilation der Lungen beruht, sondern in der Tat die Folge veränderter Verbrennungsverhältnisse ist.

Nachdem wir nunmehr festgestellt haben, dass sowohl bei dem kohlehydratfrei genährten pankreasdiabetischen Hunde, wie phlorizindiabetischen Hunde durch Strychnininjection eine Steigerung des respiratorischen Quotienten zustande kommt, ohne dass wir uns indessen für berechtigt halten, den strikten Schluss zu ziehen, dass diese Steigerung auf der Verbrennung kohlehydrathaltigen Materials beruht, haben wir uns



die Frage vorgelegt, ob eventuell die Steigerung durch eine Zunahme der Säure im Blute bedingt sein könnte, wodurch es zur Mehrabsonderung von Kohlensäure aus dem Blute kommen könnte. Einen derartigen Einwand hat bereits Rolly gegen die Respirationsversuche erhoben. Zu diesem Zwecke haben wir zunächst die Blutreaction mittelst der Gaskettenmessung untersucht. Es wurde dem Hunde vor der Pankreasexstirpation, nach der Pankreasexstirpation und nach der Vergiftung mit Strychnin Blut entnommen, und die Wasserstoffionen- bzw. Hydroxylionen-Concentration bestimmt. Es zeigte sich in allen Fällen keine wesentliche Aenderung der Wasserstoffionen-Concentration, mit anderen Worten, **die aktuelle Reaction des Blutes blieb auch im Pankreasdiabetes, bzw. unter der Einwirkung von Strychnin annähernd die gleiche wie vorher.**

Hund 1. Vor der Pankreasexstirpation bei gewöhnlicher Nahrung und 20° Temperatur wurde gemessen $\frac{686}{689}$[1] Millivolt, Ph $= \frac{-7{,}50}{-7{,}55}$, H' (Wasserstoffionenconcentration) $= \frac{0{,}32 \cdot 10^{-7}}{0{,}28 \cdot 10^{-7}}$, OH' (Hydroxylionenconcentration) $= \frac{3{,}75 \cdot 10^{-7}}{4{,}28 \cdot 10^{-7}}$.

Es wurde das Pankreas exstirpiert und zur Nahrung nur Fleisch und Fett (200 g Fleisch und 20 g Fett) gegeben. Am zweiten Tage nach der Pankreasexstirpation enthielt der Urin 2,1 pCt. Zucker, nach Bertrand bestimmt. Gaskettenmessung ergab bei 20° Temperatur $\frac{684}{689}$ Millivolt, Ph $= \frac{-7{,}46}{-7{,}55}$, H' $= \frac{0{,}35 \cdot 10^{-7}}{0{,}28 \cdot 10^{-7}}$, OH' $= \frac{3{,}43 \cdot 10^{-7}}{4{,}28 \cdot 10^{-7}}$.
Darauf Strychnin eingespritzt. Blut während der Krämpfe abgenommen und untersucht. Es ergab sich bei der Gaskettenmessung $\frac{680}{682}$ Millivolt, Ph $= \frac{-7{,}400}{-7{,}436}$, H' $= \frac{0{,}40 \cdot 10^{-7}}{0{,}32 \cdot 10^{-7}}$, OH' $= \frac{3{,}00 \cdot 10^{-7}}{3{,}75 \cdot 10^{-7}}$.

Auf Acetonkörper wurde nicht untersucht.

Hund 2. Vor der Pankreasexstirpation wurde die H' Bestimmung zweimal gemacht und es betrugen die Ph-Werte — 7,56 bzw. — 7,51 am ersten und — 7,5 bzw. — 7,52 am zweiten Tage, die durchaus normal sind.

Am ersten Tage der Pankreasexstirpation und bei Fleischfettnahrung, die bis zum Ende eingehalten wurde, fiel die Zuckerprobe deutlich positiv aus, und H' $= \frac{0{,}33 \cdot 10^{-7}}{0{,}35 \cdot 10^{-7}}$, OH' $= \frac{3{,}636 \cdot 10^{-7}}{3{,}428 \cdot 10^{-7}}$, Buttersäuren wurden nicht nachgewiesen im Urin.

Am zweiten Tage nach der Pankreasexstirpation Zucker 1,9 pCt. Buttersäuren fehlen. H' $= \frac{0{,}42 \cdot 10^{-7}}{0{,}43 \cdot 10^{-7}}$, OH' $= \frac{2{,}857 \cdot 10^{-7}}{2{,}790 \cdot 10^{-7}}$.

Am dritten Tage Zucker 2,3 pCt., Aceton und Acetessigsäure deutlich positiv. H' $= \frac{0{,}43 \cdot 10^{-7}}{0{,}40 \cdot 10^{-7}}$, OH' $= \frac{2{,}79 \cdot 10^{-7}}{3{,}00 \cdot 10^{-7}}$.

1) Die Zahlen sind doppelt, weil die Versuchscontrollen auch angegeben worden sind.



Am vierten Tage Zucker im Urin 2,1 pCt., Aceton und Acetessigsäure positiv. β-Oxybuttersäure fehlt. $H' = \frac{0,33 \cdot 10^{-7}}{0,35 \cdot 10^{-7}}$, $OH' = \frac{3,63 \cdot 10^{-7}}{3,43 \cdot 10^{-7}}$.

Am fünften Tage Zucker 2,25 pCt., Aceton und Acetessigsäure deutlich positiv. β-Oxybuttersäure fehlt. $H' = \frac{0,35 \cdot 10^{-7}}{0,40 \cdot 10^{-7}}$, $OH' = \frac{3,43 \cdot 10^{-7}}{3,00 \cdot 10^{-7}}$.

Am 7. Tage vor der Strychnineinspritzung $H' = \frac{0,52 \cdot 10^{-7}}{0,56 \cdot 10^{-7}}$, $OH' = \frac{2,30 \cdot 10^{-7}}{2,14 \cdot 10^{-7}}$.
Nach der Strychnineinspritzung $H' = \frac{0,78 \cdot 10^{-7}}{0,75 \cdot 10^{-7}}$, $OH' = \frac{1,53 \cdot 10^{-7}}{1,60 \cdot 10^{-7}}$.

Ueberblicken wir diese Versuche, so können wir den Schluss ziehen, dass die aktuelle Reaction des Blutes sich beim Pankreasdiabetes auch dann nicht ändert, wenn durch Muskelkrämpfe das vermehrte Auftreten organischer Säuren im Blute wahrscheinlich wird.

Die Arbeit ist auf Veranlassung und unter Leitung von Prof. Dr. Brugsch ausgeführt.



XIV.

Aus dem Laboratorium der II. med. Klinik der Kgl. Charité, Berlin.

Die Aenderung der Blutalkalescenz beim Pankreasdiabetes unter dem Einfluss von Muskelkrämpfen.

Von

Max Sass,
Medicinalpraktikant.

Eine derjenigen Fragen, deren Studium noch vertieft werden muss, ist die Frage der Reaction des Blutes; ganz besonders gilt das von der Reaction des Diabetikerblutes. Wissen wir doch, dass z. B. der Exitus des Diabetikers unter dem Stigma der Säurevergiftung erfolgt, infolgedessen sollte man erwarten, dass, wenn auch das Blut ein starkes Neutralisationsbestreben hat, sich doch Vorgänge am Blute abspielen, die auf die Reaction des Blutes einen Einfluss haben.

Früher hat man das Blut für alkalisch angesehen und hat unter Alkalescenz des Blutes die Eigenschaft des Blutes verstanden, gegen Lackmus oder Lackmoid alkalisch zu reagieren. Statt dieser titrimetrischen Methode besteht heute die Möglichkeit, direkt den Alkalescenzgrad des Blutes durch die Ermittelung des Hydroxylionengehaltes zu bestimmen. Wenn man sich dieser Methode bedient, so stellt es sich nach R. Höber (1) heraus, dass der Hydroxylionengehalt des normalen Blutes ungefähr gleich dem der Wasserstoffionen ist, d. h., dass das Blut physico-chemisch eine so gut wie neutrale Flüssigkeit ist. Man nennt das die actuelle Reaction. Diese actuelle Reaction des Blutes kann durch einige Factoren beeinflusst werden. Hierher gehört der Gehalt des Blutes an Kohlensäure. Höber gibt an, dass das Blut zwar innerhalb der physiologischen Schwankungen des CO_2-Gehaltes annähernd neutrale Reaction beibehält, dass aber das venöse Blut doppelt so viel H^+-Ionen enthalten kann, als das arterielle. Das würde mit anderen Worten besagen, dass das venöse Blut durch den Gehalt an CO_2 saurer wäre, als das arterielle. Auch das Lebensalter spielt insofern eine Rolle bei der actuellen Reaction des Blutes, als der H^+-Ionengehalt des Blutes von Erwachsenen am geringsten, der von Säuglingen und besonders lebensschwachen, frühgeborenen Säuglingen am höchsten ist. Luftverdünnung scheint den H^+-Gehalt des Blutes etwas zu erhöhen.

Beim Coma diabeticum hat man nun vermittels der Titrationsmethode meist eine Abnahme der Blutalkalinität festgestellt. Nun aber hat Benedict (2) den Hydroxylionengehalt bestimmt und gefunden:

1. dass der Gehalt des Diabetikerblutes an OH sich auch in den Fällen mit abnormer Säureproduction nicht von der Norm unterscheidet, d. h. dem OH -Gehalt nach das Blut eine neutrale Flüssigkeit ist;

2. dass bei dem Coma diabeticum ein Absinken des OH^--Gehaltes unter die Norm stattfinden kann, aber nicht constant vorkommt. Selbst



in den Fällen mit tatsächlich niedrigem OH^--Gehalt bewegen sich die Werte hart an der Grenze der neutralen Reaction.

Das Blut hat also die Tendenz, die doch zweifellos abnorme Säurebildung durch vermehrte Alkaliabgabe zu neutralisieren. Dies geht auch aus der Arbeit von A. Szilli (3) hervor, welcher Tieren intravenös Säuren injicierte und fand, dass die Alkalinität des Blutes mit der zugeführten Säuremenge nicht proportional sinkt. Dadurch, dass dieselbe Säuremenge anfangs die Alkalinität des Blutes erheblich mehr herabsetzt wie später, schliesst er, dass das Alkali, welches der Körper zur Neutralisierung der eingeführten Säure braucht, nicht allein aus dem Blute, sondern auch aus den Zellen des übrigen Organismus stammt.

Die Bestimmung des Hydroxylionengehaltes ergibt also ein Resultat, welches dem mit Hilfe der Titrationsmethode und der CO_2-Bestimmung gerade entgegengesetzt ist und, wenn sie allein ausschlaggebend wäre, die ganze Acidosetheorie hinfällig machen würde.

Nun ist aber das Alkali des Blutes in diesem in zwei Formen vorhanden: einmal als freies, chemisch locker gebundenes, hauptsächlich als kohlen- und phosphorsaures Alkali, und zweitens als Alkali, welches mit Eiweissstoffen des Blutes feste, unlösliche Verbindungen eingegangen ist. Bei der Bestimmung der Hydroxylionen können natürlich nur die freien H^+-Ionen bestimmt werden, und da diese, wie Loewy-Zuntz (4) gezeigt haben, gegenüber den festgebundenen erheblich in der Minderzahl sind, so erhalten wir durch die Bestimmung des Hydroxylionengehaltes keine exacte Aufklärung über die Reaction des Diabetikerblutes.

Um die Alkalescenzänderung des Blutes zu ermitteln, bleibt uns also nur eine indirecte Methode, und diese besteht entweder darin, dass man bestimmt, um wieviel der CO_2-Gehalt des Blutes abgenommen hat (Verdrängung der CO_2 durch stärkere Säuren) oder darin, dass man das Blut gegen Lackmus oder Lackmoid austitriert; es muss aber dann unter letzteren Verhältnissen sowohl das locker- wie festgebundene Alkali bestimmt werden.

Wir haben uns nun, auf Veranlassung von Professor Brugsch, die Frage vorgelegt: ist eine Aenderung der Alkalescenz des Blutes unter solchen Bedingungen zu constatieren, unter denen erfahrungsgemäss organische Säuren, z. B. Milchsäure, im Blute aufzufinden sind, und weiter haben wir uns die Frage vorgelegt, ob ein Hund, bei dem eine Aenderung des Kohlehydratstoffwechsels durch Exstirpation des Pankreas bewirkt ist, unter ähnlichen Verhältnissen Abweichungen hinsichtlich dieser Alkalinitätsänderung zeigt.

Zu diesem Zwecke exstirpierten wir einer Anzahl von Hunden das Pankreas total und setzten sie, ebenso wie eine Anzahl normaler Hunde, unter Strychninwirkung. Das Blut wurde alsdann vor und während der Krämpfe und nach dem Tode untersucht, mittelst der Alkalescenzbestimmung von Loewy und Zuntz, bei der das Verhältnis zwischen fest und locker gebundenem Alkali ausgewertet wird.

Wir beschreiben zunächst die Versuche und werden daran die daraus gezogenen Schlussfolgerungen anschliessen.

Methodik der Versuche.

Die Methode, welche ich bei meinen Versuchen anwendete, ist dieselbe, wie sie K. Brandenburg in seiner Arbeit „Ueber das diffusible Alkali und die Alkalispannung des Blutes in Krankheiten“ angibt. Sie ist eine Modification der zuerst von Loewy und Zuntz mitgeteilten Methode und gestaltet sich folgendermassen: Dem Hunde werden etwa 80—100 ccm Blut abgelassen, und dieses wird durch Schlagen defibriniert. Hiervon werden 5 ccm mit der 4 fachen Menge Aqua dest. versetzt und dadurch lackfarben gemacht. Dann wird die Alkalescenz durch Titration mit $^1/_{25}$ Normalweinsäure gegen Lackmoidpapier bestimmt. Hierauf werden 20 ccm Blut in einen feuchten Pergamentschlauch von etwa 15 cm Höhe und 4 cm Lichtung gebracht. Der Pergamentschlauch ist an einem Ende durch einen Gummistopfen verschlossen und muss vor jeder Benutzung auf seine Dichtigkeit hin geprüft werden. Sodann wird er in einen Glascylinder von etwa 20 cm Höhe und 5 cm Lichtung hineingestellt, in dem sich 50 ccm einer mit isotonischer Kochsalzlösung hergestellten Natronlauge befinden, deren Procentgehalt an Alkali den fünften, bzw. den sechsten Teil von dem des Blutes beträgt. Das Blut im Pergamentschlauch muss öfters mit einem dicken Glasstabe umgerührt werden. Nach 24stündigem Stehen in einem nicht zu warmen Raume wird das Alkali der Innen- und Aussenflüssigkeit wie vorhin titriert.

Sämtliche Titrationen wurden doppelt ausgeführt. Als Indicator benutzte ich das nach Loewyscher Vorschrift von Apotheker Dr. Wartenberg hergestellte Lackmoidpapier.

Versuch I. Einem ca. 6—7 kg schweren Hunde wurden ca. 100 ccm Blut abgelassen zu Versuch I a.

Nach einigen Tagen wurde ihm 1 mg Strychnin subcutan injiciert. 12 Minuten später trat der erste Krampf auf. Noch während des Krampfes wurde angefangen, Blut zu entnehmen zu Versuch I b α. Die Blutentnahme dauerte 13 Minuten. Während dieser Zeit traten 3 Krämpfe auf. Es wurde dann wiederum 1 mg Strychnin injiciert, darauf folgten nach 7 Minuten Krämpfe und nach weiteren 2 Minuten der Tod. Nach dem Tode wurde sofort der Bauch eröffnet und Blut aus der Vena cava inf. zu Versuch I b β entnommen.

Die Zeit von der 1. Injection bis zum Tode betrug 43 Minuten; dem Hunde wurden im ganzen 2 mg Strychninum nitricum injiciert.

Versuch I: Am Hunde ohne Pankreas-Exstirpation.

a) Vor der Strychnin-Injection.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 416,0 mg NaOH.

Dialyse: Dauer 24 Stunden; kein Fäulnisgeruch, Aussenflüssigkeit z. T. gelblich verfärbt.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				Alkalescenz der Aussenflüssigkeit zur Alkalescenz des Blutes (A : J)	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	50,0	48,0	20,0	22,0	5,0	4,0	25,0	24,5	1 : 5	1 : 6,1
II.	50,0	46,0	20,0	21,5	4,2	3,6	25,0	23,4	1 : 6	1 : 6,5



b) Nach der Strychnin-Injection.

α) Während der Krämpfe.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 256,0 mg NaOH.

Dialyse: Dauer 24 Stunden; kein Fäulnisgeruch; Aussenflüssigkeit klar.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				A : J	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	50,0	47,5	20,0	22,0	3,2	1,7	16,0	5,0	1 : 5	1 : 2,9
II.	50,0	47,5	20,0	22,0	2,7	1,9	16,0	6,9	1 : 6	1 : 3,6

β) Nach dem Tode.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 208,0 mg NaOH.

Dialyse: Dauer 24 Stunden; kein Fäulnisgeruch, Aussenflüssigkeit klar.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				A : J	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	50,0	46,5	20,0	23,0	2,6	1,8	13,0	8,2	1 : 5	1 : 4,5
II.	50,0	47,0	20,0	22,5	2,2	1,5	13,0	7,3	1 : 6	1 : 4,8

Versuch II. Einem ca. 6 kg schweren Hunde wurden ca. 80 ccm Blut entnommen zu Versuch IIa. Darauf wurde ihm 1 mg Strychnin subcutan injiciert. Nach 8 Minuten trat der erste Krampf auf. Es wurde sofort Blut entnommen zu Versuch IIbα. Die Blutentnahme dauerte 15 Minuten. Während dieser Zeit traten mehrere kleinere Krämpfe auf. 30 Minuten nach der ersten Injection wurde eine zweite gemacht von $^1/_2$ mg, eine dritte ebensolche nach weiteren 20 Minuten. Während dieser Zeit wurden die Krämpfe heftiger und die Blutentnahme wurde fortgesetzt. 20 Minuten nach der dritten Injection wurde eine vierte gemacht, wiederum $^1/_2$ mg. Nach 7 Minuten trat unter heftigen Krämpfen der Tod ein. Nach dem Tode wurde sofort der Bauch eröffnet und aus der Vena cava inf. Blut zu Versuch IIbβ entnommen.

Die Zeit von der 1. Injection bis zum Tode betrug 77 Minuten; es wurden insgesamt $2^1/_2$ mg Strychninum nitricum injiciert.

Versuch II: Am Hunde ohne Pankreas-Exstirpation.

a) Vor der Strychnin-Injection.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 374,4 mg NaOH.

Dialyse: Dauer 24 Stunden; Aussenflüssigkeit klar, kein Fäulnisgeruch.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				A : J	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	50,0	46,0	20,0	23,5	4,7	3,6	23,4	24,1	1 : 5	1 : 6,7
II.	50,0	46,0	20,0	24,0	3,9	3,6	23,4	23,9	1 : 6	1 : 6,6



b) Nach der Strychnin-Injection.

α) Während der Krämpfe.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 300,8 mg NaOH.

Dialyse: Dauer 24 Stunden; Aussenflüssigkeit klar, kein Fäulnisgeruch.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				A : J	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	50,0	47,0	20,0	22,5	3,8	2,4	18,8	17,2	1 : 5	1 : 7,2
II.	50,0	47,0	20,0	23,0	3,1	2,3	18,8	16,5	1 : 6	1 : 7,2

β) Nach dem Tode.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 185,6 mg NaOH.

Dialyse: Dauer 24 Stunden; Aussenflüssigkeit klar, kein Fäulnisgeruch.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				A : J	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	50,0	48,0	20,0	21,5	2,3	1,5	11,6	9,3	1 : 5	1 : 6,2
II.	50,0	48,0	20,0	21,0	1,9	1,5	11,6	9,4	1 : 6	1 : 6,3

Versuch III. Einem 7 kg schweren Hunde wurde das Pankreas total exstirpiert. Bis zum folgenden Tage hatte der Hund keinen Urin gelassen. Erst bei der nun folgenden Strychninvergiftung gelang es, etwas Urin aufzufangen; bei der geringen Menge aber war es nicht möglich, einen Zuckergehalt sicher nachzuweisen. Vor der Strychnin-Injection wurde dem Hunde Blut abgelassen zu Versuch IIIa. Dann wurde ihm 1 mg Strychnin subcutan injiciert, nach 26 Minuten wiederum 1 mg, nach weiteren 39 Minuten $^1/_2$ mg, nach weiteren 15 Minuten und weiteren 24 Minuten wiederum je $^1/_2$ mg. 7 Minuten nach der vorletzten Injection trat der erste Krampf auf. Daraufhin versuchte ich, dem Hunde Blut abzulassen. Es bestand jedoch ein derartiger Spasmus der Gefässe, dass eine Blutentnahme unmöglich war. 11 Minuten nach der letzten Injection wurde dem Hunde nochmals 1 mg Strychnin injiciert und nach 19 Minuten trat unter heftigen Krämpfen der Tod ein. Nach dem Tode wurde sofort Blut aus der Vena cava inf. zu Versuch IIIb/β entnommen.

Die Zeit von der 1. Injection bis zum Tode betrug 2 Stunden 12 Minuten; es wurden insgesamt $4^1/_2$ mg Strychninum nitricum injiciert.

Versuch III: Nach Pankreas-Exstirpation. Zuckergehalt des Harns nicht nachweisbar.

a) Vor der Strychnin-Injection.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 393,6 mg NaOH.

Dialyse: Dauer 24 Stunden; Aussenflüssigkeit klar, kein Fäulnisgeruch.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				A : J	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	50,0	46,5	20,0	22,5	4,9	3,8	24,6	24,5	1 : 5	1 : 6,5
II.	50,0	47,0	20,0	23,0	4,1	3,3	24,6	24,6	1 : 6	1 : 7,4



b) Nach der Strychnin-Injection.

α) Während der Krämpfe war eine Blutentnahme wegen Spasmus der Gefässe nicht möglich.

β) Nach dem Tode.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 316,8 mg NaOH.

Dialyse: Dauer 24 Stunden; Aussenflüssigkeit klar, kein Fäulnisgeruch.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				A : J	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	50,0	47,0	20,0	23,0	4,0	3,0	19,8	20,0	1 : 5	1 : 6,6
II.	50,0	47,5	20,0	22,5	3,3	2,6	19,8	19,8	1 : 6	1 : 7,6

Versuch IV. Einem $9^1/_2$ kg schweren Hunde wurde das Pankreas exstirpiert. Als nach 2 Tagen der Zuckergehalt des Urins $3^1/_2$ pCt. betrug, wurde dem Hunde Blut abgelassen zu Versuch IVa. Die Blutentnahme dauerte 15 Minuten. Darauf wurden dem Hunde 2 mg Strychnin subcutan injiciert. Nach 15 und nach 30 Minuten erhielt er wiederum je 1 mg Strychnin, also im ganzen 4 mg in $^1/_2$ Stunde. 5 Minuten nach der letzten Injection trat der erste heftige Krampf auf, dem bald mehrere folgten. Während der Krämpfe wurde Blut entnommen zu Versuch IVbα. Diese Blutentnahme dauerte 31 Minuten. Sie wurde erschwert durch Spasmus der Gefässe. Nach weiteren ca. 15 Minuten erfolgte der Tod unter starken Krämpfen. Sofort nach dem Tode wurde aus der Vena cava inf. Blut zu Versuch IVbβ entnommen.

Die Zeit von der 1. Injection bis zum Tode betrug 1 Stunde 22 Minuten, es wurden im ganzen 4 mg Strychninum nitricum injicirt.

Versuch IV: Nach Pankreas-Exstirpation. Zuckergehalt des Harns $3^1/_2$ pCt.

a) Vor der Strychnin-Injection.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 406,4 mg NaOH.

Dialyse: Dauer 24 Stunden; Aussenflüssigkeit z. T. schwach gelblich verfärbt, kein Fäulnisgeruch.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				A : J	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	50,0	46,0	20,0	23,0	5,1	4,4	25,4	24,4	1 : 5	1 : 5,5
II.	50,0	46,0	20,0	23,0	4,2	3,5	25,4	24,5	1 : 6	1 : 7,0

b) Nach der Strychnin-Injection.

α) Während der Krämpfe.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 326,4 mg NaOH.

Dialyse: Dauer 24 Stunden; Aussenflüssigkeit klar, kein Fäulnisgeruch.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				A : J	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	50,0	46,0	20,0	23,5	4,1	3,0	20,4	17,3	1 : 5	1 : 5,8
II.	50,0	47,5	20.0	21,0	3,4	2,3	20,4	16,1	1 : 6	1 : 7,0



β) Nach dem Tode.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 265,6 mg NaOH.

Dialyse: Dauer 24 Stunden; Aussenflüssigkeit klar, kein Fäulnisgeruch.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				A : J	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	50,0	46,0	20,0	23,0	3,3	2,4	16,6	16,3	1 : 5	1 : 6,8
II.	50,0	48,0	20,0	20,5	2,8	2,2	16,6	15,7	1 : 6	1 : 7,1

Versuch V. Einem 9—10 kg schweren Hunde wurde das Pankreas exstirpiert. Am nächsten Tage enthielt der Harn 3 pCt. Daraufhin wurde dem Hunde Blut abgelassen zu Versuch Va. Die Blutentnahme dauerte ca. 45 Minuten. Hierauf wurden ihm 2 mg Strychnin subcutan injiciert, nach 30 Minuten und nach weiteren 15 Minuten wiederum je 1 mg und nach weiteren 20 Minuten noch $^1/_2$ mg Strychnin. 1 Minute nach der letzten Injection trat der erste grosse Krampf auf, dem in kurzen Abständen mehrere folgten. Nach dem ersten Krampfe wurde dem Hunde Blut entnommen zu Versuch Vbα. Wegen des starken Spasmus der Gefässe war es nicht möglich, die gewöhnliche Blutmenge zu erhalten. Die Blutentnahme dauerte 28 Minuten, nach welcher Zeit der Tod unter heftigen Krämpfen eintrat. Nach dem Tode wurde aus der Vena cava inf. Blut zu Versuch Vbβ entnommen.

Die Zeit von der 1. Injection bis zum Tode betrug 1 Stunde 34 Minuten; es wurden im ganzen $4^1/_2$ mg Strychnin injiciert.

Versuch V: Nach Pankreas-Exstirpation. Zuckergehalt des Harns 3 pCt.

a) Vor der Strychnin-Injection.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 409,6 mg NaOH.

Dialyse: Dauer 24 Stunden; Aussenflüssigkeit klar, kein Fäulnisgeruch.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				A : J	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	50,0	45,5	20,0	24,0	5,1	4,1	25,6	25,0	1 : 5	1 : 6,1
II.	50,0	45,0	20,0	24,0	4,3	3,6	25,6	24,7	1 : 6	1 : 6,8

b) Nach der Strychnin-Injection.

α) Während der Krämpfe.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 342,4 mg NaOH.

Dialyse: Dauer 24 Stunden; Aussenflüssigkeit klar, kein Fäulnisgeruch.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				A : J	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	50,0	45,0	20,0	24,0	3,6	2,7	21,4	20,5	1 : 6	1 : 7,6



β) Nach dem Tode.

Blutalkalescenz für 100 ccm: 281,6 mg NaOH.
Dialyse: Dauer 24 Stunden; Aussenflüssigkeit klar, kein Fäulnisgeruch.

	ccm Flüssigkeit				ccm n/25 Weinsäure zur Neutralisation von 10 ccm Flüssigkeit				A : J	
	aussen		innen		aussen		innen			
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I.	25,0	23,0	10,0	12,0	3,5	2,7	17,6	17,6	1 : 5	1 : 6,5
II.	50,0	45,0	20,0	24,0	2,9	1,8	17,6	16,0	1 : 6	1 : 8,8

Wenn wir die Resultate nunmehr hier zusammenfassen, so ergibt sich folgendes:

An einem normalen Hunde, der nicht operiert worden war, zeigt sich an dem nüchtern untersuchten Blut, dass die Alkalescenz nach titrimetrischer Bestimmung sinkt, sobald durch Strychnin-Injection Krämpfe hervorgerufen werden. Besonders tritt auch ein Sinken der Alkalescenz nach dem Tode ein. Die Ursache dieses Sinkens der Alkalescenz muss auf eine Production von Säure zurückzuführen sein (wahrscheinlich Milchsäure). Wurde den Hunden das Pankreas exstirpiert und die gleichsinnigen Versuche angestellt, so ergab sich allerdings auch ein Sinken der Alkalinität. Dieses Sinken betrug vielleicht $^1/_4$ des Wertes der Gesamt-Alkalinität, war aber quantitativ weit geringer als das Sinken der Alkalinität beim nichtoperierten Hunde. Ein gleiches Resultat ergab der Versuch 4 und 5. Auch hier war ein Sinken der Alkalinität zu constatieren, doch nicht so erheblich wie in den Normalversuchen. Wenn wir diese Versuche beurteilen, dann müssen wir doch sagen, dass in der Tat durch Entstehung von Säuren bei der Arbeit eine Herabminderung der Alkalinität des Blutes möglich ist, dass aber die Pankreasexstirpation eine derartige Herabminderung nicht bewerkstelligt. Das kann auf der Unmöglichkeit beruhen, hier den Zucker in vollem Masse zu zerstören, wie es der gesunde Hund tut; wissen wir doch, dass zur Muskelarbeit zum mindesten (wenn nicht etwa allein) Kohlehydrate in Umsatz gebracht werden, und dass da, wo Krämpfe auftreten, reichlich Milchsäure produciert wird. — Es ist nun für die geringere Herabsetzung der Alkalescenz nicht etwa die Exstirpation des Pankreas verantwortlich zu machen in dem Sinne, dass diese die Strychninkrämpfe nicht zustande kommen lässt; im Gegenteil haben die Hunde weit grössere Krämpfe aufgewiesen als die nicht operierten. Man hätte danach also gerade ein starkes Herabsinken der Alkalinität erwarten können.

Wir kommen daher zu dem Schluss, dass in der Tat ein Säurenzuwachs, wie er durch Krämpfe beim gesunden Tier entsteht, eine Herabsetzung der Alkalinität des Blutes hervorruft, ohne dass der Hydroxylionengehalt des Blutes sich wesentlich zu ändern braucht. Dass er sich wirklich nicht erheblich ändert, beweisen Versuche Iwanoffs, die in gleicher Richtung angestellt sind und in der vorangehenden Arbeit niedergelegt sind.

Weiter zeigen unsere Versuche, dass die Pankreasexstirpation zwar nicht die Herabsetzung der Alkalinität des Blutes bei Auftreten von Krämpfen hindert, dass aber trotz vermehrter Krämpfe die Herabsetzung der Alkalinität eine geringere ist als gegenüber der Norm, und wir deuten diese geminderte Herabsetzung am ehesten als die Folge einer gewissen Insufficienz der Kohlehydratzerlegung, bedingt durch die Pankreasexstirpation.

Die Arbeit ist auf Veranlassung und unter Leitung von Prof. Dr. Brugsch ausgeführt.

Literatur.

1) R. Höber, Physikal. Chemie des Blutes und der Lymphe. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. 1909. 2. Bd. 2. Teil. S. 10.
2) H. Benedict, Der Hydroxylionengehalt des Diabetikerblutes. Arbeiten auf dem Gebiete d. chem. Physiologie, herausgegeb. von Dr. F. Tangl. 1906. 3. H. S. 106.
3) A. Szilli, Experimentelle Untersuchungen über Säureintoxikationen. Ebenda. S. 82.
4) Loewy-Zuntz, Ueber die Bindung der Alkalien in Serum und Blutkörperchen. Pflügers Archiv. 1894. 58. Bd.



XV.

Aus der II. medicinischen Klinik der Kgl. Charité, Berlin.

Ueber die Einwirkung von Oxychinolin und einiger Derivate auf den Purinstoffwechsel.

Von

Felix Boenheim,
Medicinalpraktikant.

Im Jahre 1908 berichteten Nicolaier und Dohrn[1]) über Versuche, die sie mit 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure angestellt hatten, wobei sie sowohl beim Menschen, als auch beim Hunde eine starke Zunahme der Harnsäureausscheidung constatierten. Der Urin war trübe, die Reaction sauer, und die Trübung verschwand beim Zusatz von Alkalien und beim Erwärmen, während sie beim Stehen bei Zimmertemperatur zunahm, so dass der Harn undurchsichtig wurde. Diese Ergebnisse wurden im Laufe der nächsten Jahre von vielen Autoren bestätigt, die das unter dem Namen Atophan in den Handel gekommene Mittel auch beim Gichtiker anwandten. Da beim Hunde das Allantoin eine der Harnsäure beim Menschen entsprechende Stellung einnimmt, so musste beim Hunde noch die Allantoinausscheidung unter dem Einflusse des Atophans festgestellt werden. Starkenstein[2]) sah einen Rückgang des Allantoins, während in vitro, wie er berichtet, „eine Störung der Oxydation der Harnsäure durch überlebende Organe bei Gegenwart von Phenylchinolincarbonsäure“ nicht stattfindet. Frommherz[3]) dagegen fand zweimal einen starken Anstieg der Ausscheidungscurve des Allantoins, während beim dritten Versuche die Allantoinausscheidung stark heruntergesetzt war. Schittenhelm und Ullmann[4]) schliesslich berichten, dass sie nach Atophan keine Vermehrung des Allantoins constatieren konnten.

Von anderen Derivaten der Chinolincarbonsäure geben Nicolaier und Dohrn[5]) an, dass sie nach 1,5 g 2-Phenylchinolin-3.4-dicarbonsäure eine Vermehrung der Harnsäure von 0,5501 auf 0,9202 bzw. von 0,5434 auf 0,9477 fanden. Nach 2-Phenylchinolin-4.8-dicarbonsäure betrug die Steigerung 0,60 g. Nach 0,5 g 2-Phenyl-3-oxychinolin-4-carbonsäure fanden sie eine Vermehrung von 0,5501 auf 0,8000. Nach 2,5 g 2-Phenyl-

---

1) Ueber die Wirkung von Chinolincarbonsäure und ihre Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 93. H. 4.

2) Ueber die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Phenylcinchoninsäure (Atophan). Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1911. Bd. 65. H. 3 u. 4.

3) Zur Kenntnis der Wirkungsweise der Phenylcinchoninsäure auf den Purinstoffwechsel des Hundes. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 35.

4) Ueber den Nucleinstoffwechsel unter dem Einfluss des Atophans. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. 1913. Bd. 12. H. 2.

5) a. a. O.



6-methylchinolin-4-carbonsäure stieg die Harnsäuremenge von 0,6657 auf 1,0138 und nach 0,7 g 2-Oxyphenylchinolin-4-carbonsäure von 0,5501 auf 0,8461 und nach 2,3-Diphenylchinolin-4-carbonsäure von 0,6688 auf 1,3540. Von anderen Chinolincarbonsäure-Derivaten findet eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure nach Acitrin[1]) und nach Isatophan, d. h. Ortho-methoxy-2-phenylchinolin-4-carbonsäure und Novatophan, d. h. nach dem methylierten Ester des Atophans statt.

Wir haben uns nun selbst mit der Frage der harnsäuremobilisierenden Wirkung einer Reihe von Körpern beschäftigt, die Chinolinderivate darstellen und die uns von Herrn Professor Brugsch und von Herrn Professor Wolffenstein zur Verfügung gestellt wurden, denen wir dafür auch an dieser Stelle danken. Es wurde die Wirkung dieser Körper auf die Allantoin- und Harnsäureausscheidung des Hundes untersucht. Die Bestimmung der Harnsäure geschah nach der Methode von Krüger-Schmidt[2]), die des Allantoins nach der combinierten Methode von Wiechowski und Abderhalden-Einbeck[3]).

Die Versuche wurden an Hunden angestellt, die 250 g Fleisch, 150 g Brot und Wasser ad libitum bekamen. Die Körper wurden mittags 12 Uhr gegeben, und der Urin dann, soweit nichts anderes bemerkt ist, 24 Stunden lang gesammelt und frisch untersucht.

Vorauszuschicken ist noch, dass eine harnsäurevermehrende Wirkung sich am Hunde in einer relativen Vergrösserung der Allantoinausscheidung mit einer oft damit verbundenen relativen Verminderung der Harnsäureausscheidung geltend macht.

Es wurde zunächst ein Mittel per os gegeben, das seiner chemischen Zusammensetzung nach Acetylsalicylsäure-8-oxychinolin ist. (Diese Formel, wie auch die folgenden, mit Ausnahme der für Cinchosal, verdanke ich Herrn Professor Wolffenstein.) Der Urin war danach trübe, grünschwarz. Er enthielt kein Blut. Ueber das Verhalten des ersten Hundes vor, während und nach dem Medikament gibt die folgende Tabelle I Auskunft.

Tabelle I.

Datum		Harnsäure	Allantoin
	Durchschnittswert	0,0314	0,61302
23. 2.	1 g		
24. 2.		0,0327	—
25. 2.		0,0340	—
26. 2.		0,0343	—
16. 3.	2 g		
17. 3. (30 Stunden)		0,0259	—
18. 3.		0,0188	—
19. 3.		0,0149	—
31. 3.	3 g		
1. 4.		0,0312	0,83733
2. 4.		verloren	0,64597
3. 4.		0,0086	0,49874

1) G. Klemperer, Zum Verständnis der Atophanwirkung. Therapie d. Gegenwart. 1913. 54. Jg. H. 6.

2) Abderhalden, Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden. Bd. 3.

3) Abderhalden, a. a. O.



Datum		Harnsäure	Allantoin
	Durchschnittswert	0,0314	0,61302
4. 4.	5 g		
5. 4.		0,0117	0,59264
6. 4.		0,0086	0,5096
7. 4.		0,0064	0,71392
9. 4.	10 g		
10. 4.		0,0091	0,30738
11. 4.		0,0075	0,39105
12. 4.		0,0075	0,98456

Wir ersehen daraus, dass die Dosis von 1 g fast ohne Wirkung auf die Harnsäureausscheidung bleibt. Im Gegensatz zu den später gereichten Dosen steigt der Wert noch bis zum dritten Tage, wo er seinen Höhepunkt mit einer Zunahme von 8,7 pCt. erreicht. Schon bei 2 g findet ein starkes Sinken statt, das genau wie bei den grösseren Dosen bis zum dritten Tage anhält, an dem ein Minus von 52,4 pCt. der ausgeschiedenen Harnsäuremenge zu constatieren ist. Nach 3 g nimmt die Harnsäure bis um 73 pCt., nach 5 g bis um 79,4 pCt. und nach 10 g bis um 76,1 pCt. ab. Die Allantoinausscheidung, die erst nach Dosen von 3 g an bestimmt wurde, steigt nach 3 g am ersten Tage nicht unwesentlich (um 36,5 pCt.), erreicht am zweiten Tage etwa die Norm (Vermehrung um 5,4 pCt.) und sinkt am dritten Tage um 18,6 pCt., so dass in diesen drei Tagen im ganzen doch 24 pCt. mehr ausgeschieden wurden, als der Norm entspräche. Nach grösseren Dosen erfolgt zunächst eine Abnahme, die bei 10 g fast 50 pCt. beträgt, der aber am dritten Tage ein Anstieg folgt, der nach 10 g den normalen Durchschnittswert um 60,7 pCt. überschreitet. Die Summe der während der drei Tage ausgeschiedenen Allantoinmenge war etwa normal.

Zur Nachprüfung der Resultate wurde das Mittel einem zweiten Hunde gegeben. Wie sich seine Harnsäure und Allantoinausscheidung dabei verhielt, zeigt Tabelle II.

Tabelle II.

Datum		Harnsäure	Allantoin
	Normalwert	0,0465	0,34057
3. 5.	5 g		
4. 5. } zusammen		0,0182	0,44119
4. 5. } untersucht		0,0182	0,44119
6. 5.		0,0364	0,47104
17. 5.			
18. 5. } zusammen		0,0211	0,25560
19. 5. } untersucht		0,0211	0,25560
20. 5.		0,0364	0,29676

Auch bei diesem Hunde finden wir einen starken Rückgang der ausgeschiedenen Harnsäure, die aber schon am ersten Tage mit einem Werte von 61,5 pCt. nach 5 g und einem solchen von 55,3 pCt. nach 10 g seine Höhe erreicht hat. Dann findet wieder ein Steigen statt, ohne dass aber am dritten Tage schon die Norm wieder erreicht wäre. Vielmehr bleibt auch dann die Ausscheidungsmenge noch immer um etwa $^1/_4$ zurück. Was die Allantoinausscheidung betrifft, so findet hier ein viel stärkeres Steigen nach 5 g statt, als im ersten Versuche (bis fast 40 pCt.), nach 10 g dagegen folgt ein beträchtlicher Rückgang um 25 pCt. bzw. 13 pCt.

Da die beiden Versuche nicht ganz übereinstimmende Resultate ergaben, so wurde das Mittel noch bei einem dritten Hunde ausprobiert (vgl. Tabelle III).

Tabelle III.

Datum		Harnsäure	Allantoin
	Normalwert	0,0484	0,16592
16. 6.	5 g		
17. 6.		0,0406	0,24644
18. 6.		0,0343	0,15372
19. 6.		0,0301	0,23957
20. 6.	10 g		
21. 6.		0,01468	0,11766
22. 6.		0,05264	0,34380
23. 6.		0,06104	0,43599

Wir sehen hier, dass die ausgeschiedene Harnsäuremenge nach 5 g bis zum dritten Tage sinkt, und zwar bis um 37,5 pCt. Nach 10 g beobachten wir einen Anstieg der Curve am 2. Tage um 10,4 pCt. und am 3. Tage bis auf 27,1 pCt. Allerdings fand am Tage, nachdem das Medikament gereicht war, ein Rückgang um 68,75 pCt. unter die Norm statt, so dass die in dieser Periode ausgeschiedenen Mengen doch noch um etwa 31 pCt. hinter dem Normalwert zurückbleiben. Ganz besonders hoch steigen bei diesem Hunde die ausgeschiedenen Allantoinmengen: nach 5 g: + 48,2 pCt., + 7,2 pCt., + 44,6 pCt. Nach 10 g: + 28,9 pCt., + 107,2 pCt., + 122,6 pCt.

Wir können also dahin resümieren, dass kleine Dosen von Acetylsalicylsäure-8-Oxychinolin wirkungslos sind, dass nach mittleren Dosen weniger Harnsäure ausgeschieden wird und dass hierbei eine kleine Vermehrung der ausgeschiedenen Allantoinmenge stattfindet. Nach grossen Dosen von 5 g sind diese Eigenschaften in noch gesteigertem Masse vorhanden, während nach 10 g am ersten Tage ein erheblicher Rückgang des Allantoins erfolgt, dem allerdings in zwei Fällen ein sehr rapides Ansteigen folgt. Vielleicht handelt es sich dabei um eine vorübergehende Lähmung der Harnsäuremobilisierung. Eine Giftigkeit ist anscheinend nicht vorhanden, da selbst nach 10 g keine Symptome bei den Hunden zu merken waren. Diese Eigenschaft und seine zweifellos vorhandene Wirkung auf den Purinstoffwechsel erlauben es wohl, es auch beim Menschen auszuprobieren.

Als zweites Mittel wurde 8-Oxychinolinglycerylätber zweimal in Dosen von 5 ccm subcutan beim ersten Hunde ausprobiert (Tabelle IV).

Tabelle IV.

Datum		Harnsäure	Allantoin
	Durchschnittswert	0,0314	0,61302
4. 3.	5 ccm		
5. 3.		0,0369	0,60856
6. 3.		0,0353	verloren
7. 3.		0,0340	0,99600
8. 3.	5 ccm		
9. 3.		0,0369	0,51527
11. 3.		0,0448	0,742365

Die Bestimmung vom 10. 3. ist verloren gegangen.

Die Ergebnisse der beiden Versuche stimmen vollkommen überein. In beiden Fällen findet eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure statt, und zwar war diese Vermehrung beim 1. Versuch am ersten Tage am stärksten. Sie betrug 17,4 pCt. Die Allantoinausscheidung war im zweiten Versuch bedeutend geringer als im ersten. Während sie dort am ersten Tage normal war und dann um 62,5 pCt. stieg, fiel sie im zweiten Versuch zunächst um 15,9 pCt., um dann auf nur 21,5 pCt. zu steigen.

Zur Probe wurde nun ein anderer Körper gegeben, und zwar Phenylcinchonisalicylsäureaethylester (genannt Cinchosal). Der Körper wurde Herrn Prof. Brugsch von Prof. Boruttau übergeben. Es wurden dem ersten Hunde drei Tabletten = 2 g 80 mg per os gegeben. Das Resultat war, dass die Harnsäure zurückging und dass die Allantoinausscheidung etwas stieg, besonders am dritten Tage, an dem eine Vermehrung um 13,4 pCt. bei einer gleichzeitigen Abnahme der Harnsäure im Urin um etwa 25 pCt. zu constatieren war (vgl. Tabelle V).

Tabelle V.

Datum		Harnsäure	Allantoin
	Durchschnittswert	0,0314	0,61302
19. 4.	2 g 80 mg		
20. 4.	zusammen	0,0163	0,62657
21. 4.	untersucht	0,0163	0,62657
22. 4.		0,0075	0,69463

Aehnlich war das Verhalten des zweiten Hundes nach 6 Tabletten Cinchosal, d. h. nach 4,1 g in bezug auf die Harnsäure im Urin (siehe die folgende Tabelle VI).

Tabelle VI.

Datum		Harnsäure	Allantoin
	Durchschnittswert	0,0465	0,34057
28. 4.	4,1 g		
29. 4.		0,0343	0,79060
30. 4.		0,0301	0,15168
1. 5.	zusammen	0,0161	0,08400
2. 5.	untersucht	0,0161	0,08400

Auch hier ist ein starkes Abnehmen zu constatieren, so dass am ersten Tage nur 72,3 pCt., am zweiten Tage 63,8 pCt. und am dritten und vierten Tage nur noch je 34 pCt. der normal ausgeschiedenen Menge gefunden wurden. Die Allantoinausscheidung stieg zunächst um 131,9 pCt., um dann sehr rapide zu fallen, so dass am dritten Tage nur $^1/_4$ des normalen Wertes ausgeschieden wurde. Im Ganzen wurde im Laufe von 3 Tagen die normale Menge Allantoin ausgeschieden. Es sei noch bemerkt, dass der Hund während dieser Zeit den grössten Teil seines Brotes liegen liess.

Als letztes Mittel wurde eine salzsaure Oxychinolinlösung, die 10 pCt. freies Oxychinolin enthält, subcutan gegeben. Der Urin wurde danach trübe, grünschwarz. Das Ergebnis des ersten Versuches, der am zweiten Hunde angestellt wurde, geht aus Tabelle VII hervor.



Tabelle VII.

Datum		Harnsäure	Allantoin
	Durchschnittswert	0,0465	0,34057
22. 5.	2 ccm		
23. 5.		verloren	verloren
24. 5.		0,0259	0,19009
25. 5.		0,0238	0,23180
27. 5.	5 ccm		
28. 5.		0,0259	0,21420
29. 5.	zusammen	0,0196	0,34380
30. 5.	untersucht	0,0196	0,34380

Nach 2 ccm findet also sowohl eine Abnahme der Harnsäure um etwa die Hälfte, als auch eine solche des Allantoins um 44,3 pCt. bzw. 32 pCt. im Harn statt. Während die Harnsäure nach 5 ccm dasselbe Verhalten zeigt, finden wir hier beim Allantoin zwar noch am ersten Tage dieselbe Zahl wie nach 2 ccm, aber schon am zweiten Tage wird die normale Menge wieder ausgeschieden.

Ein Kontrollversuch mit denselben Mengen am dritten Hunde bestätigte im wesentlichen das Verhalten der Harnsäure, nur dass die Werte nicht so tief sanken, mit Ausnahme des dritten Tages nach 5 ccm, wo, wie im ersten Versuche, die Ausscheidung um 58,3 pCt. hinter dem Durchschnittswert zurückblieb. Ganz anders fiel dagegen dieses Mal das Verhalten des Allantoins aus (vgl. Tabelle VIII).

Tabelle VIII.

Datum		Harnsäure	Allantoin
	Durchschnittswert	0,0484	0,16592
23. 6.	2 ccm		
24. 6.		0,0342	verloren
25. 6.		0,0392	0,28556
26. 6.		0,0343	0,30688
26. 6.	5 ccm		
27. 6.		0,04928	0,19992
28. 6.		0,04592	0,33582
29. 6.		0,01984	0,38726

Die ausgeschiedene Allantoinmenge ist also bedeutend vermehrt, schon nach 2 ccm um 72,3 bzw. 84,9 pCt. und nach 5 ccm sogar um 20,5 pCt., 102,4 pCt., 133,1 pCt. Leider zeigte das Tier dabei starke Vergiftungserscheinungen. Die dem Tiere am 27. 6. gegebene Nahrung war fast unberührt geblieben, und auch in den folgenden Tagen rührte der Hund sein Fressen nicht an. Er sass ruhig in einer Ecke seines Käfigs und machte den Eindruck eines schwer kranken Tieres. Auch als er nach Abschluss dieses Versuches aus dem Versuchskäfig herausgenommen wurde, erholte er sich nicht vollständig im Laufe von etwa 14 Tagen. Eine weitere Beobachtung wurde aufgegeben.

Zum Schluss möchte ich auch noch an dieser Stelle Herrn Professor Brugsch für die Ueberlassung dieses Themas und für die Förderung, die er dieser Arbeit zuteil werden liess, meinen besten Dank aussprechen.



XVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Jena
(Vorstand: Prof. Dr. H. Kionka).

Zur Wertbestimmung von Herzmitteln.

Von

Dr. med. **Arnold Holste,**
Assistenten des Instituts.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Um die bekannten Unsicherheiten bei der Anwendung der Digitalisblätter zu vermeiden, hat man zwei Wege eingeschlagen. Entweder benutzt man die sogen. Folia titrata, d. h. Blätter, welche auf einen bestimmten Wirkungswert durch Tierexperiment eingestellt sind, oder man verwendet die wohlcharakterisierten Glykoside, sowie die Spezialpräparate der Digitalis und die Herzwirkung besitzenden Substanzen anderer Pflanzen, welche physiologisch oder chemisch eingestellt in den Handel gebracht werden. So erklärt sich das grosse Interesse, welches der Standardisierung, d. h. der Bestimmung des physiologischen Wirkungswertes von Herzmitteln entgegengebracht wird. Die Versuche, ein passendes Verfahren für diesen Zweck ausfindig zu machen, datieren zurück bis in die Mitte des vorigen Jahrhunderts. Es liegt nicht in dem Rahmen dieser Arbeit, eine chronologische Uebersicht dieser Methoden und ihrer umfangreichen Literatur zu geben, um so weniger, als dies bereits von verschiedenen Autoren[1] [2]) geschehen ist; dagegen wird es angebracht sein, die in neuerer Zeit gebräuchlichsten Verfahren kurz zu charakterisieren.

Focke[3]) benutzt als Versuchstiere Feldfrösche („Ranae temporariae"), welche in der Zeit von Anfang Juli bis Ende September gefangen sind, und legt grosses Gewicht auf die Regulierung der Aussentemperatur, welcher die Frösche längere Zeit vorher ausgesetzt sein müssen, um eine mittlere Reaktionsfähigkeit zu erzielen. Das zur Untersuchung benutzte Digitalisinfus wird so hergestellt, dass 2 g pulverisierter Digitalisblätter mit 20 ccm kochenden Wassers übergossen und nach 30 Minuten durch Leinwandläppchen filtriert werden; der Rückstand wird ausgepresst. Dem

1) Edmunds and Hale, The physiological standardization of Digitalis. Public Health and Marine-Hospital Service of the United States. Hygienic Laboratory. Bulletin 48. Washington 1909.

2) O. Schmiedeberg, Untersuchungen über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der getrockneten Blätter von Digitalis purpurea. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1910. Bd. 62. S. 307 u. 308.

3) C. Focke, Arch. d. Pharmazie. 1910. Bd. 248. S. 345. — Die Weiterentwicklung der physiologischen Digitalisprüfung. Diese Zeitschr. Bd. 14.



aufgebundenen Tiere wird das Herz freigelegt und in jeden Oberschenkellymphsack 0,3 ccm des Infuses eingespritzt. Innerhalb von 7—20 Minuten soll der Ventrikel stillstehen. Der Valor ergibt sich aus dem Froschgewichte p, geteilt durch das Produkt aus der Dosis d und der bis zum Ventrikelstillstande verstreichenden Zeit t: $v = \frac{p}{d \times t}$. Neuerdings sucht Focke bei dem Digitalisinfus mit einer Injektionsmenge von $^1/_{50}$ des Froschgewichtes auszukommen und untersucht gleichzeitig „mit dem zu prüfenden Präparate ein ebenso hergestelltes Testpräparat".

Gottlieb[1]) benutzt Infuse, resp. Lösungen von bestimmter Konzentration und injiziert systematisch kleiner werdende Mengen derselben, um die kleinste Dosis ausfindig zu machen, welche bei Temporarien von 30 g Gewicht innerhalb 30 Minuten eben noch systolischen Ventrikelstillstand hervorruft. Diese Dosis minima bezeichnet er als die „Wirkungseinheit".

Hartung[2]) spritzt nach der Angabe von Boehm Temporarien von 23—26 g Gewicht 0,3—0,4 ccm der Giftlösung vom Maul her in den Bauchlymphsack ein und lässt den Frosch 30 Minuten in sitzender Stellung. Dann wird schnell das Herz freigelegt und der Ventrikelzustand konstatiert. Auf Innehaltung möglichst gleicher Aussentemperatur wird Wert gelegt.

E. Weis[3]) arbeitet nach der 1 Stunden-Methode, welche von Worth Hale und R. Cushny stammt. Einem in Rückenlage aufgebundenen Frosche von bestimmtem Gewicht, welcher $^1/_2$ Stunde einer Aussentemperatur von 22 ° C ausgesetzt worden ist, wird durch das Maul in den „oberen Lymphsack" das zu untersuchende Mittel injiziert. Nach einer Stunde wird das Herz freigelegt. Wenn dieses stillsteht, wird einem neuen Frosche eine kleinere Dosis, im entgegengesetzten Falle eine grössere Menge eingespritzt, um in gleicher Weise systematisch fortschreitend, die „gesuchte Enddosis" festzustellen.

Heinz[4]) injiziert Temporarien von möglichst gleichem Gewichte (30 g), welche unter denselben Bedingungen gehalten worden sind, abnehmende Mengen der zu prüfenden Substanz und von g-Strophanthin subkutan und bestimmt die kleinste Dosis, welche tötlich wirkt, und welche während einer Stunde den Ventrikel in Systole stillstellt. Diese kleinsten Dosen der beiden Substanzen werden miteinander verglichen und der Wirkungswert des g-Strophanthins mit 1000 angesetzt. Zu gleicher Zeit bestimmt Heinz bei Mäusen die kleinste tötliche Dosis des zu untersuchenden Präparates und vom g-Strophanthin sowohl per os, wie subkutan. Der mit diesen beiden Werten anzustellende Vergleich ergibt,

1) R. Gottlieb, Ueber die physiologische Wertbestimmung von Arzneimitteln. Münch. med. Wochenschr. 1908. 55. Jahrg. Nr. 24. S. 1268.

2) C. Hartung, Zur Frage der Wertbestimmung von Digitalispräparaten. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1912. Bd. 69. S. 25.

3) E. Weis, Ueber den physiologischen Wirkungswert einiger Digitalispräparate. „Das österreichische Sanitätswesen". 1912. Beil. z. Nr. 22.

4) R. Heinz, Wertbestimmung von Digitalispräparaten, Darmstadt 1913. S.-A. a. E. Mercks Jahresber. 1912.



wieviel von der per os verabreichten Substanz durch „die Verdauungssäfte“ zerstört, oder aus einem anderen Grunde nicht zur Resorption gelangt ist. Nach der Zeit, welche von dem Eintritte der ersten Erscheinungen bis zur „Endwirkung“ bei Frosch und Maus verstreicht, teilt Heinz die Herzmittel in drei Klassen ein, in „akute, langsam und protrahiert wirkende“. Ausserdem werden Blutdruckversuche an Kaninchen und Katzen ausgeführt, welch letzteren die betreffenden Präparate auch per os gegeben werden, um nach dem eventuellen Auftreten von Erbrechen ein Urteil über die Verträglichkeit der Substanz zu gewinnen.

Im Gegensatz zu diesen Injektionsmethoden arbeitet Straub[1]) mit dem isolierten Froschherzen. Er benutzt Esculenten und führt durch die Aorta eine Kanüle in den Ventrikel. Durch die Spitze des herausgeschnittenen und in einer Feuchtkammer zu untersuchenden Herzens wird ein Platinhäkchen gesteckt, welches die Bewegungen auf den Schreibhebel überträgt. Ein besonderes Gewicht wird auf eine minimale Belastung der Hebelachse gelegt. Die mit 0,6 proc. Kochsalzlösung bereitete Giftflüssigkeit wird durch die Kanüle in den Ventrikel hineingebracht; und zwar in so kleiner Menge, dass weder die Kochsalzlösung, noch der Füllungsdruck die Erscheinungen beeinflussen. Beobachtet werden Aenderungen des Rythmus uud der systolische Stillstand.

Benutzt man eine solche Injektionsmethode zur Untersuchung der Blätter der Digitalis, so wird man in zwiefacher Hinsicht Schwierigkeiten begegnen. Stellt man nämlich, wie von mancher Seite geschieht, ein hochprozentiges Infus mit nur wenig Wasser her, so lassen sich zwar die dann erforderlichen kleinen Mengen bequem zur Einspritzung verwenden, dagegen wird ein relativ grosser Teil der wirksamen Substanzen, wie Schmiedeberg[2]) nachgewiesen hat, nicht mitextrahiert; die gewonnenen Resultate entsprechen also nicht dem effectiven Wirkungswerte. Verwendet man aber andererseits exakt hergestellte Aufgüsse von geringer Konzentration, welche nach Schmiedebergs Untersuchungen[2]) den obigen Fehler ausschliessen, so werden die dann zur Injektion erforderlichen grossen Flüssigkeitsmengen ebenfalls zu wissenschaftlichen Einwendungen Veranlassung geben müssen. Bei der Prüfung der Glykoside selber oder anderer chemischer Substanzen kann durch eine geeignete Konzentrierung der zu untersuchenden Giftlösung das Bedenken bezüglich der einzuspritzenden Flüssigkeitsmenge sicher ausgeschlossen werden, jedoch entsteht sowohl bei den Lösungen, als auch bei den Aufgüssen eine neue Schwierigkeit, und zwar hinsichtlich der Resorption. Da die von dem Momente der Einspritzung bis zum Ventrikelstillstande verstreichende Zeit von den Aufsaugungsvorgängen unmittelbar beeinflusst wird, kann unter Umständen eine schwach wirkende Substanz, welche leicht resorbiert wird, die am Herzen zu beobachtende Endwirkung schneller hervorrufen, als Körper viel stärkeren Effektes, welche den Resorptionsvorgängen grösseren Widerstand entgegensetzen. Nicht minder wichtig ist der Um-

1) W. Straub, Ueber die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen, suspendierten Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901. Bd. 45. S. 347.

2) O. Schmiedeberg, l. c. S. 309.



stand, dass die Resorptionsfähigkeit der Frösche grossen Schwankungen unterworfen ist. Wenn auch Weis[1]) diesen Faktor durch Verringerung des zu injizierenden Quantums der Einzeldosis und Verlängerung der Beobachtungszeit nach Möglichkeit ausschalten will, so wird das doch immer nur bis zu einem gewissen Grade geschehen können.

Diese Ueberlegungen berechtigen zu dem Schlusse, dass einer Untersuchungsmethode der Vorzug zu geben ist, welche mit dem isolierten und in einen künstlichen Kreislauf eingeschalteten Froschherzen arbeitet. Zu diesem Zwecke eignet sich der Williamssche Froschherzapparat am besten, weil er es ermöglicht, dass der durch die Tätigkeit des Herzens in Zirkulation erhaltenen Nährflüssigkeit die zu untersuchende Giftlösung zugesetzt und die letztere in direkte Berührung mit der Innenfläche der Herzwand gebracht wird. Ein grosser Vorteil dieser von Schmiedeberg[2]) beschriebenen Methode, nach welcher auch Krailsheimer[3]) und ich[4])[5])[6]) gearbeitet haben, beruht darin, dass die Wirkung des Giftes unmittelbar nach der Vermischung mit der Nährflüssigkeit an dem Herzen zur Geltung kommt, sodass dieser Zeitpunkt als Anfang der Beobachtungszeit genau fixiert werden kann. Nachstehend gebe ich eine Abbildung des von mir bei meinen Versuchen benutzten Williamsschen Apparates. In derselben Form befindet er sich im Strassburger Pharmakologischen Institut im Gebrauche, abgesehen von einigen kleinen Abänderungen, welche ich für praktisch befunden und infolgedessen angebracht habe. Hierzu gehört die Vorrichtung zur permanenten Berieselung (Kugel II) an Stelle des von Schmiedeberg und Krailsheimer verwandten Becherchens, welche ich bereits früher beschrieben[4]) habe. Neu ist ferner die direkte bogenförmige Anschmelzung des T-Rohres an die Kugel I, wodurch Unzulänglichkeiten mit dem sonst zur Einschaltung des T-Rohres erforderlichen kleinen Schlauchstückchen vermieden werden, sowie die Aichung der Kugel. Mit Hilfe des Aichstriches der Kugel I vermag man nämlich sofort zu konstatieren, ob das Herz von der Zirkulationsflüssigkeit durchzulassen anfängt, eine Erscheinung, welche durch die äussere Berieselung mit Kugel II oder bei der früheren Anwendung des Becherchens im Anfange verdeckt wird. Die vor dem Manometer eingeschaltete kleine Kugel mit der Glasperle erschwert das Uebertreten der Blutmischung in das erstere. Bezüglich der Arbeitsmethode verweise ich auf die von Schmiedeberg[7]) gegebene Beschreibung und bemerke nur, dass bei

1) E. Weis, Ueber den physiologischen Wirkungswert einiger Digitalispräparate. Pharmaz. Praxis. 1912. H. 7—9. S. 2 u. 3.

2) O. Schmiedeberg, l. c. S. 311.

3) R. Krailsheimer, Beiträge zur Bestimmung des Wirkungswertes einiger Stoffe der Digitalingruppe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 296.

4) A. Holste, Ueber die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der Blätter von Digitalis purpurea. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 66. S. 161.

5) Derselbe, Ueber den Einfluss der Giftmenge und Giftkonzentration der Stoffe der Digitalingruppe auf die Wirkung am Froschherzen. Ebenda. 1912. Bd. 70. S. 435.

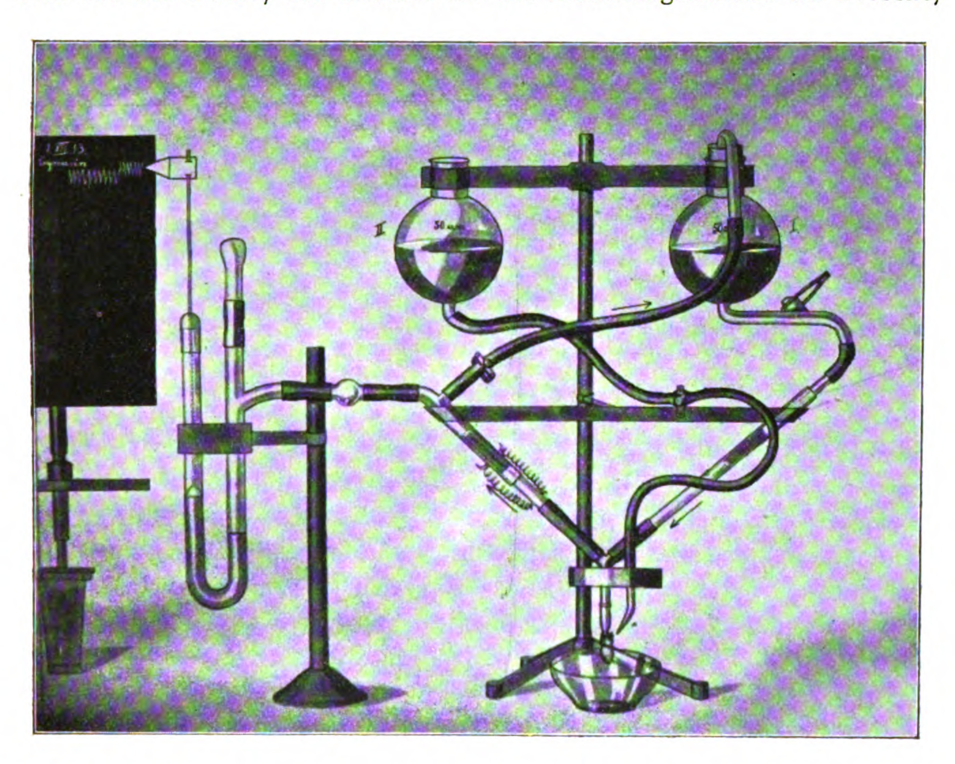
6) Derselbe, Systole und Diastole des Herzens unter dem Einfluss der Digitalinwirkung. Ebenda. 1912. Bd. 70. S. 439.

7) O. Schmiedeberg, l. c. S. 311.



allen nachstehenden Experimenten als Nährflüssigkeit eine Mischung von einem Teile defibrinierten Rinderblutes mit zwei Teilen 0,79 proc. Kochsalzlösung verwandt worden ist; dieselbe Flüssigkeit diente auch zur Berieselung. Die im künstlichen Kreislaufe (Kugel I) zirkulierende Menge der Nährflüssigkeit betrug bei allen Versuchen 50 ccm.

Eine äusserst wichtige Frage ist die des zu verwendenden Froschmaterials. Focke bezeichnet die Temporarien[1]) als die zur physiologischen Wertbestimmung von Herzmitteln geeignetste Froschspezies und hat durch eingehende Untersuchungen festgestellt, dass die verschiedensten Faktoren[2]) bei den in Frage stehenden Untersuchungen eine wichtige Rolle spielen. Nicht nur die Jahreszeit, in welcher man die Tiere verwendet, sondern auch das Geschlecht, das Gewicht und der Ernährungszustand der Frösche,



nicht minder die Aussentemperatur, in welcher sie sich befinden, sind von grösster Bedeutung für den Ablauf der betreffenden Experimente. Dieselbe Auffassung vertritt Weis[3]) und konstatiert ausserdem, dass bei den Esculenten die Empfindlichkeit gegen die einzelnen Digitalisglykoside viel geringer und die Resorption bedeutend langsamer ist als bei den Temporarien. Auch Schmiedeberg[4]) verwandte bei seinen Versuchen ausschliesslich Temporarien. Meine Erfahrungen stimmen mit den Anschauungen dieser drei Autoren vollkommen überein, und ich bin in

1) C. Focke, Diese Zeitschr. Bd. 14. S. 41.

2) Derselbe, Arch. f. Pharmaz. 1907. Bd. 245. S. 646.

3) E. Weis, Ueber den physiologischen Wirkungswert einiger Digitalispräparate. Pharmazeut. Praxis. 1912. H. 7—9. S. 2.

4) O. Schmiedeberg, l. c. S. 311.

der Lage, die Temporarien als diejenige Froschart zu bezeichnen, welche sich zur Vornahme der physiologischen Wertbestimmung am isolierten Herzen mit Hilfe des Williamsschen Apparates in Deutschland jedenfalls ausschliesslich eignet.

Ich erachte es für unbedingt erforderlich, möglichst gleich grosse, gleich schwere und unter denselben Bedingungen gehaltene Temporarien männlichen Geschlechts und desselben Fanges zu verwenden, sowie die Einstellungen ohne Unterbrechung schnell hintereinander und unter allen Umständen zur gleichen Jahreszeit vorzunehmen. Mit Rücksicht auf die von allen Untersuchern anerkannte Bedeutung der Aussentemperatur habe ich die nach den soeben mitgeteilten Bedingungen ausgesuchten Tiere vor dem Gebrauche 24 Stunden lang einer Zimmertemperatur von 19—20° C ausgesetzt. Sämtliche nachstehenden Untersuchungen sind von Anfang September bis Mitte November 1913 an frisch gefangenen Fröschen ausgeführt worden. Die Gegenüberstellung der von Schmiedeberg und mir bei der Untersuchung der Digitalisblätter des Kaiserlichen Gesundheitsamtes in zwei aufeinander folgenden Jahren gewonnenen Resultate ergibt eine passende Illustration zu dem eben Gesagten; und zwar um so mehr, als beide Serien von Experimenten an Temporarien vorgenommen worden sind. In beiden Fällen wurden Infuse der Digitalisblätter im Verhältnis von 1,0 : 100,0 benutzt, welche in der von Schmiedeberg[1]) beschriebenen Weise hergestellt waren.

Folia Digitalis.

Menge d. Aufgusses in 50 ccm Nährflüssigkeit	Entsprechende Menge der Blätter	Ventrikelstillstand in Minuten
I. Versuche im Januar und Anfang Februar 1910. [Nach Schmiedeberg[1]).]		
	Blätter A:	
2 ccm	0,02 g	23 Minuten
3 „	0,03 g	10 „
	Blätter B:	
2 ccm	0,02 g	27 Minuten
3 „	0,03 g	21 „
II. Versuche im Winter 1910/11. [Nach Holste[2]).]		
	Blätter A:	
2 ccm	0,02 g	25,7 Minuten
3 „	0,03 g	20,0 „
	Blätter B:	
2 ccm	0,02 g	29,2 Minuten
3 „	0,03 g	22,5 „
III. Versuche im April und Mai 1911. [Nach Holste[2]).]		
	Blätter A:	
2 ccm	0,02 g	25,0 Minuten
3 „	0,03 g	20,4 „

1) O. Schmiedeberg, l. c. S. 313, 317, 318, 322, 325.
2) A. Holste, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1911. Bd. 66. S. 163ff.



Blätter B:

2 ccm	0,02 g	27,25 Minuten
3 „	0,03 g	21,5 „

IV. Versuche im Juni 1911. [Nach Holste[1].)]

Blätter A:

2 ccm	0,02 g	23,8 Minuten
3 „	0,03 g	13,0 „

Blätter B:

2 ccm	0,02 g	27,5 Minuten
3 „	0,03 g	21,8 „ .

Aus der Zusammenstellung ergibt sich unmittelbar, dass selbst bei Verwendung ein und derselben Froschgattung, sowie unter Innehaltung der gleichen äusseren Bedingungen, wie es im vorliegenden Falle geschehen ist, die Jahreszeit die allergrösste Bedeutung für die Resultate besitzt. Mit anderen Worten, die Widerstandsfähigkeit der Froschherzen, auch wenn sie annähernd gleich grossen und kräftigen Exemplaren entstammen, ändert sich nach der Jahreszeit. Sie ist grösser bei frisch gefangenen Tieren, als bei den hungernden Fröschen gegen Ende des Winters oder während der Laichzeit.

Diese Tatsachen geben die Erklärung dafür ab, dass es, wie Schmiedeberg[2]) auseinandergesetzt hat, nicht möglich ist, den Wirkungswert eines Herzmittels durch Untersuchungen am Froschherzen mit einer bestimmten Masseinheit zu messen. Dagegen gelingt es wohl, Korrelationswerte zu schaffen und festzustellen, welche Quanten der zu untersuchenden Substanz und eines chemisch wohl charakterisierten Körpers einander entsprechen, wenn man als Vergleichsobjekt die Zeit benutzt, innerhalb welcher der Ventrikelstillstand erfolgt. Auf Grund der obigen Auseinandersetzungen muss ich die Forderung aufstellen, dass jedes Mal die Untersuchungen sowohl des zu prüfenden Präparates, wie des Vergleichsobjektes zu gleicher Zeit und an demselben Froschmateriale ausgeführt werden, da nicht nur allein der erstere, sondern selbstredend auch der zum Vergleich herangezogene Körper, wie Schmiedeberg[3]) und ich[4]) vom g-Strophantin nachgewiesen haben, zu den verschiedenen Jahreszeiten Wertschwankungen unterworfen ist. Natürlich wird man solche Zeitpunkte für diese Experimente wählen, wo gesunde und kräftige Frösche in ausreichender Menge zur Verfügung stehen, und kann sich die Aufgabe vielleicht dadurch erleichtern, dass man von dem Vergleichspräparate eine noch grössere Serie von Werten schafft, als wie ich es in dieser Arbeit getan habe, um bei späteren Untersuchungen zunächst

1) A. Holste, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 66. S. 163 ff.
2) O. Schmiedeberg, l. c. S. 322 u. 323.
3) Derselbe, Ebenda.
4) A. Holste, l. c. S. 162 u. 163.



durch Stichproben festzustellen, ob nennenswerte Differenzen vorhanden sind oder nicht. Ein zweiter wesentlicher Vorteil, welcher durch die Festlegung einer solch grösseren Wertserie des Korrelationsobjektes, namentlich für die fortlaufende Einstellung ein und desselben Präparates, entsteht, beruht darin, dass die zu berechnenden Differenzen und infolgedessen die zu interpolierenden Werte kleiner werden oder vollständig in Wegfall kommen, sodass unter Umständen die ermittelten Valenzen der beiden Körper direkt einander entsprechen.

Nach diesen Prinzipien habe ich die in Deutschland im Handel befindlichen Herzmittel, soweit ich dieselben habe bekommen können, untersucht und als Vergleichsobjekte das Gratus-Strophanthin (g-Strophanthin Thoms), das Kombé-Strophanthin (k-Strophanthin Böhringer) und das Cymarin herangezogen. Diese drei Körper werden von den betreffenden Fabriken chemisch rein dargestellt und eignen sich infolgedessen ganz besonders zu einem solchen Standard. Die Berechnung der Differenzen ist nach der von Schmiedeberg[1]) angegebenen und von mir[2]) bereits geübten Methode ausgeführt worden. Ich bin mir dabei wohl bewusst, dass die mit Hilfe einer solchen Interpolation gefundenen Werte nicht in jedem Falle als absolut richtig bezeichnet werden dürfen, namentlich dann nicht, wenn nur wenig Einzelwerte durch den Versuch festgelegt sind und infolgedessen die Differenzen zwischen den geprüften Gabengrössen unter Umständen recht hohe werden.

Indem ich dazu übergehe, die Ergebnisse meiner Untersuchungen zu besprechen, bemerke ich, dass bei den Spezialpräparaten der Digitalis stets der zu Injektionszwecken bestimmte Ampulleninhalt geprüft worden ist. Um vergleichbare Werte zu erhalten, habe ich in jedem einzelnen Falle genau abgemessen 1 ccm dieses Ampulleninhaltes untersucht, weil dieses Quantum meistens als Dosis therapeutica von den Fabrikanten angegeben wird. Nebenbei bemerkt, habe ich gefunden, dass die Ampullen dieser Spezialpräparate nicht immer die auf den Etiketten angegebene Menge der Lösung enthielten; so fehlten z. B. an dem zu 1,1 ccm angegebenen Inhalte bestimmter Ampullen mehrere Male 0,2 ccm, indem in dem Bauche der Phiolen 0,8 ccm und in dem Halse 0,1 ccm, zusammen also nur 0,9 ccm vorhanden waren. Im Nachfolgenden werden zunächst die oben genannten 3 Standardsubstanzen, darauf sämtliche untersuchten Präparate hinsichtlich ihrer Wirkungswerte einzeln besprochen und zum Schlusse eine tabellarische Zusammenstellung sämtlicher Resultate im Vergleich mit den entsprechenden Mengen der oben genannten drei Vergleichskörper gegeben. Bezüglich einer genaueren Charakterisierung der einzelnen Präparate verweise ich auf meine kürzlich veröffentlichte Arbeit[3]).

1) O. Schmiedeberg, l. c.

2) A. Holste, l. c.

3) Derselbe, Ueber lokale Reizwirkung von Herzmitteln mit Rücksicht auf deren Verwendbarkeit zur subkutanen Injektion. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913. Bd. 73. S. 457.



A. Differenzwerte der drei Standardsubstanzen pro Minute.

I. g-Strophanthin.

0,1 mg g-Strophanthin bewirken den V.-Stillstand in . . .	18,6 Min.
0,2 „ „ „ „ „ „ . . .	9,4 „
demnach entsprechen 0,2 – 0,1 = 0,1 mg einer Zeitdifferenz von	9,2 Min.
und: 0,1 : 9,2 = **0,01087** „ „ „ „	1 „

II. k-Strophanthin.

0,1 mg k-Strophanthin bewirken den V.-Stillstand in . . .	14,3 Min.
0,2 „ „ „ „ „ „ . . .	7,4 „
demnach entsprechen 0,2 – 0,1 = 0,1 mg einer Zeitdifferenz von	6,9 Min.
und: 0,1 : 6,9 = **0,0145** „ „ „ „	1 „

III. Cymarin.

0,02 mg Cymarin bewirken den V. Stillstand in	17,9 Min.
0,05 „ „ „ „ „ „	11,5 „
demnach entsprech. 0,05 – 0,02 = 0,03 mg einer Zeitdifferenz von	6,4 Min.
und: 0,03 : 6,4 = **0,004687** „ „ „ „	1 „

B. Zusammenstellung der gewonnenen Resultate und Berechnung der äquivalenten Mengen g-Strophanthin, k-Strophanthin und Cymarin.

1. g-Strophanthin (Thoms).

Aus dem Samen von Strophantus-Gratus von der Chemischen Fabrik Güstrow (Dr. Hillringhaus und Dr. Heilmann) hergestellt und identisch mit dem Thomsschen kristallisierten Strophanthin; kurz bezeichnet als g-Strophanthin. Untersucht wurde der Ampulleninhalt; nach Angabe der Fabrik enthält 1 ccm des Ampulleninhaltes 1 mg g-Strophanthin in 0,8 proc. Kochsalzlösung.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,1 mg	19	
2	0,1 „	18	18,6
3	0,1 „	18	
4	0,1 „	19,5	
5	0,2 „	10	
6	0,2 „	9	9,4
7	0,2 „	9	
8	0,2 „	9,5	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes von k-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,1 mg g-Strophanthin = 18,6 Min.
0,1 „ k- „ = 14,3 „
Differenz = –4,3 Min.

4,3 mal 0,0145 = 0,06235.

Also entspricht 0,1 mg g-Strophanthin = 0,1 mg k-Strophanthin
– 0,06235 „ „
= 0,03765 mg k-Strophanthin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,2 mg g-Strophanthin = 9,4 Min.
0,2 „ k- „ = 7,4 „
Differenz = –2,0 Min.

2,0 mal 0,0145 = 0,0290.

Also entspricht 0,2 mg g-Strophanthin = 0,2 mg k-Strophanthin
– 0,0290 „ „
= 0,1710 mg k-Strophanthin



II. Berechnung des äquivalenten Wertes von Cymarin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,1 mg g-Strophanthin = 18,6 Min.
0,02 „ Cymarin = 17,9 „
Differenz = − 0,7 Min.

0,7 mal 0,004687 = 0,00328.

Also entspricht 0,1 mg g-Strophanthin = 0,02 mg Cymarin
− 0,00328 „ „
= 0,01672 mg Cymarin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,2 mg g-Strophanthin = 9,4 Min.
0,05 „ Cymarin = 11,5 „
Differenz = + 2,1 Min.

2,1 mal 0,004687 = 0,00984.

Also entspricht 0,2 mg g-Strophanthin = 0,05 mg Cymarin
+ 0,00984 „ „
= 0,05984 mg Cymarin

2. k-Strophanthin (Böhringer).

Das amorphe Glykosid aus dem Samen von Strophanthus Combé Oliver, von C. F. Böhringer & Söhne in Mannheim-Waldhof fabriziert und k-Strophanthin genannt. Lösung von 5 mg : 5 ccm aq. dest. 1 ccm = 1 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,1 mg	14,5	14,3
2	0,1 „	14,5	
3	0,1 „	14	
4	0,2 „	7	7,4
5	0,2 „	7	
6	0,2 „	7,5	
7	0,2 „	8	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,1 mg k-Strophanthin = 14,3 Min.
0,1 „ g- „ = 18,6 „
Differenz = + 4,3 Min.

4,3 mal 0,01087 = 0,04674.

Also entspricht 0.1 mg k-Strophanthin = 0,1 mg g-Strophanthin
+ 0,04674 „ „
= 0,14674 mg g-Strophanthin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,2 mg k-Strophanthin = 7,4 Min.
0,2 „ g- „ = 9,4 „
Differenz = + 2,0 Min.

2,0 mal 0,01087 = 0.02174.

Also entspricht 0,2 mg k-Strophanthin = 0,2 mg g-Strophanthin
+ 0.02174 „ „
= 0,22174 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,1 mg k-Strophanthin = 14,3 Min.
0,02 „ Cymarin = 17,9 „
Differenz = + 3,6 Min.

3,6 mal 0,004687 = 0,01687.



Also entspricht 0,1 mg k-Strophanthin = 0,02 mg Cymarin
+ 0,01687 „ „
= 0,03687 mg Cymarin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand
0,2 mg k-Strophanthin = 7,4 Min.
0,05 „ Cymarin = 11,5 „
Differenz = + 4,1 Min.

4,1 mal 0,004687 = 0,01921.
Also entspricht 0,2 mg k-Strophanthin = 0,05 mg Cymarin
+ 0,01921 „ „
= 0,06921 mg Cymarin

3. Cymarin.

Das wirksame Prinzip von Apocynum cannabinum indicum, hergestellt von den Elberfelder Farbenfabriken vorm. Bayer & Co. Untersucht wurde der Ampulleninhalt; nach Angabe der Fabrik enthält jede Ampulle etwa 1,2 ccm Lösung. 1 ccm derselben entspricht 1 mg (0,001 g) Cymarin.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 mg	6	5,75
2	1 „	5,5	
3	1 „	5,5	
4	1 „	6	
5	0,25 „	8,5	8,3
6	0,25 „	8	
7	0,25 „	8,5	
8	0,05 „	11	11,5
9	0,05 „	11,5	
10	0,05 „	12	
11	0,02 „	17,5	17,9
12	0,02 „	18	
13	0,02 „	18	
14	0,02 „	18	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand
1 mg Cymarin = 5,75 Min.
0,2 „ g-Strophanthin = 9,4 „
Differenz = + 3,65 Min.

3,65 mal 0,01087 = 0,03968.
Also entspricht 1 mg Cymarin = 0,2 mg g-Strophanthin
+ 0,03968 „ „
= 0,23968 mg g-Strophanthin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand
0,25 mg Cymarin = 8,3 Min.
0,2 „ g-Strophanthin = 9,4 „
Differenz = + 1,1 Min.

1,1 mal 0,01087 = 0,01196.
Also entspricht 0,25 mg Cymarin = 0,2 mg g-Strophanthin
+ 0,01196 „ „
= 0,21196 mg g-Strophanthin

c) Es bewirken den Ventrikelstillstand
0,05 mg Cymarin = 11,5 Min.
0,2 „ g-Strophanthin = 9,4 „
Differenz = − 2,1 Min.

2,1 mal 0,01087 = 0,02283.
Also entspricht 0,05 mg Cymarin = 0,2 mg g-Strophanthin
− 0,02283 „ „
= 0,17717 mg g-Strophanthin



d) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,02 mg Cymarin = 17,9 Min.
0,1 „ g-Strophanthin = 18,6 „

Differenz = +0,7 Min.

0,7 mal 0,01087 = 0,00761.

Also entspricht 0,02 mg Cymarin = 0,1 mg g-Strophanthin
+ 0,00761 „ „
= 0,10761 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 mg Cymarin = 5,75 Min.
0,2 „ k-Strophanthin = 7,4 „

Differenz = +1,65 Min.

1,65 mal 0,0145 = 0,02393.

Also entspricht 1 mg Cymarin = 0,2 mg k-Strophanthin
+ 0,02393 „ „
= 0,22393 mg k-Strophanthin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0.25 mg Cymarin = 8,3 Min.
0,2 „ k-Strophanthin = 7,4 „

Differenz = −0,9 Min.

0,9 mal 00145 = 0,01305.

Also entspricht 0,25 mg Cymarin = 0,2 mg k-Strophanthin
− 0,01305 „ „
= 0,18695 mg k-Strophanthin

c) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,05 mg Cymarin = 11,5 Min.
0,2 „ k-Strophanthin = 7,4 „

Differenz = −4,1 Min.

4,1 mal 0,0145 = 0,05945.

Also entspricht 0,05 mg Cymarin = 0,2 mg k-Strophanthin
− 0,05945 „ „
= 0,14055 mg k-Strophanthin

d) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,02 mg Cymarin = 17,9 Min.
0,1 „ k-Strophanthin = 14,3 „

Differenz = −3,6 Min.

3,6 mal 0,0145 = 0,05220.

Also entspricht 0,02 mg Cymarin = 0,1 mg k-Strophanthin
− 0,05220 „ „
= 0,04780 mg k-Strophanthin

4. Digitoninum crystall. Merck.

Von E. Merck, Darmstadt, aus dem Digitalissamen gewonnen und zu der Klasse der Saponinsubstanzen zu rechnen.

Lösung von 3 mg : $7^1/_2$ ccm aq. dest. + $2^1/_2$ ccm 96 proc. Alkohol. 1 ccm = 0,3 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,3 mg	Kein Stillstand in 60 Minuten	
2	0,6 „	do.	
3	1,0 „	do.	

5. Digitalin. pur. pulv. germanic. Merck.

Gelblich-weisses Pulver, von E. Merck, Darmstadt, aus Digitalissamen gewonnen, ist ein Gemenge von Digitalin, amorphem Digitonin und Digitaleïn.



Lösung von 3 mg : $8^1/_2$ ccm aq. dest. + $1^1/_2$ ccm 96 proc. Alkohol. 1 ccm = 0.3 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,3 mg	Kein Stillstand in 75 Minuten	
2	0,6 „	„ „ „ 60 „	

6. Digitalin. pur. amorph. Merck.

Gelb-braunes, amorphes Pulver; hergestellt von E. Merck, Darmstadt.
Lösung von 3 mg: $8^1/_2$ ccm aq. dest. + $1^1/_2$ ccm 96 proc. Alkohol. 1 ccm = 0,3 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,3 mg	21	21,6
2	0,3 „	22,5	
3	0,3 „	21	
4	0,3 „	22	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Digitalin. pur. amorph. Merck = 21,6 Min.
0,1 „ g-Strophanthin = 18,6 „
Differenz = −3,0 Min.

3 mal 0,01087 = 0,03261.

Also entspricht 0,3 mg Digitalin. pur. amorph. Merck = 0,1 mg g-Strophanthin
— 0,03261 „ „
— 0,06739 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Der zu berechnende Differenzwert wird zu gross, da 0,3 mg Digitalin. pur. amorph. Merck den Ventrikelstillstand in 21,6 Minuten, 0,1 mg k-Strophanthin aber in 14,3 Minuten herbeiführen. Es müssten also kleinere Mengen als 0,1 mg k-Strophanthin als Vergleichswerte herangezogen werden. — Der für das Digitalysat Bürger (s. tabellarische Uebersicht) mit 17,6 Minuten berechnete k-Strophanthinwert beträgt 0,052 mg; infolgedessen beträgt der für Digitalin. pur. amorph. Merck mit 21,6 Minuten anzunehmende Wert weniger als 0,05 mg.

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Digitalin. pur. amorph. Merck = 21,6 Min.
0,02 „ Cymarin = 17,9 „
Differenz = −3,7 Min.

3,7 mal 0,004687 = 0,01734.

Also entspricht 0,3 mg Digitalin. pur. amorph. Merck = 0,02 mg Cymarin
— 0,01734 „ „
= 0,00266 mg Cymarin

7. Digitalin. verum Kiliani.

Amorphes, weisses Pulver von C. F. Böhringer & Söhne, Mannheim-Waldhof.
Lösung von 3 mg: $8^1/_2$ ccm aq. dest. + $1^1/_2$ ccm 96 proc. Alkohol. 1 ccm = 0,3 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,3 mg	Kein Stillstand in 60 Minuten	
2	0,3 „	do.	



8. Digitaleïn Merck.

Von E. Merck, Darmstadt, identisch mit dem „Digitaleïn Schmiedeberg".
Lösung von 3 mg: $8^{1}/_{2}$ ccm aq. dest. + $1^{1}/_{2}$ ccm 96 proc. Alkohol. 1 ccm = 0.3 mg

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 mg	8	8
2	1 „	8	
3	1 „	8	
4	0,3 „	15	14,7
5	0,3 „	15	
6	0,3 „	14	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand
1 mg Digitaleïn Merck = 8,0 Min.
0,2 „ g-Strophanthin = 9,4 „
Differenz = + 1,4 Min.

1,4 mal 0,01087 = 0,01522.
Also entspricht 1 mg Digitaleïn Merck = 0,2 mg g-Strophanthin
+ 0,01522 „ „
= 0,21522 mg g-Strophanthin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand
0,3 mg Digitaleïn Merck = 14,7 Min.
0,1 „ g-Strophanthin = 18,6 „
Differenz = + 3,9 Min.

3,9 mal 0,01087 = 0,04239.
Also entspricht 0,3 mg Digitaleïn Merck = 0,1 mg g-Strophanthin
+ 0,04239 „ „
= 0,14239 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand
1 mg Digitaleïn Merck = 8 Min.
0,2 „ k-Strophanthin = 7,4 „
Differenz = − 0,6 Min.

0,6 mal 0,0145 = 0,00870.
Also entspricht 1 mg Digitaleïn Merck = 0,2 mg k-Strophanthin
− 0,00870 „ „
= 0,19130 mg k-Strophanthin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand
0,3 mg Digitaleïn Merck = 14,7 Min.
0,1 „ k-Strophanthin = 14,3 „
Differenz = − 0,4 Min.

0,4 mal 0,0145 = 0,00580.
Also entspricht 0,3 mg Digitaleïn Merck = 0.1 mg k-Strophanthin
− 0,00580 „ „
= 0,09420 mg k-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand
1 mg Digitaleïn Merck = 8 Min.
0,05 „ Cymarin = 11,5 „
Differenz = + 3,5 Min.

3,5 mal 0,004687 = 0,01640.
Also entspricht 1 mg Digitaleïn Merck = 0,05 mg Cymarin
+ 0,01640 „ „
= 0,06640 mg Cymarin



b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Digitaleïn Merck = 14,7 Min.
0,02 „ Cymarin = 17,9 „
Differenz = +3,2 Min.

3,2 mal 0,004687 = 0,01499.

Also entspricht 0,3 mg Digitaleïn Merck = 0,02 mg Cymarin
+ 0,01499 „ „
= 0,03499 mg Cymarin

9. Digitaleïn Zyma.

Hergestellt von der Chemischen Fabrik Zyma, A.-G., in Aigle (Schweiz) und St. Ludwig (Elsass).

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	4 mg	8	8
2	4 „	8	
4	2 „	16	16
3	2 „	16	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

4 mg Digitaleïn Zyma = 8,0 Min.
0,2 „ g-Strophanthin = 9,4 „
Differenz = +1,4 Min.

1,4 mal 0,01087 = 0,015218.

Also entspricht 4 mg Digitaleïn Zyma = 0,2 mg g-Strophanthin
+ 0,015218 „ „
= 0,215218 mg g-Strophanthin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

2 mg Digitaleïn Zyma = 16 Min.
0,1 „ g-Strophanthin = 18,6 „
Differenz = +2,6 Min.

2,6 mal 0,01087 = 0,02827.

Also entspricht 2 mg Digitaleïn Zyma = 0,1 mg g-Strophanthin
+ 0,02827 „ „
= 0,12827 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

4 mg Digitaleïn Zyma = 8 Min.
0,2 „ k-Strophanthin = 7,4 „
Differenz = −0,6 Min.

0,6 mal 0,0145 = 0,00870.

Also entspricht 4 mg Digitaleïn Zyma = 0,2 mg k-Strophanthin
− 0,00870 „ „
= 0,19130 mg k-Strophanthin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

2 mg Digitaleïn Zyma = 16,0 Min.
0,1 „ k-Strophanthin = 14,3 „
Differenz = −1,7 Min.

1,7 mal 0,0145 = 0,02465.

Also entspricht 2 mg Digitaleïn Zyma = 0,1 mg k-Strophanthin
− 0,02465 „ „
= 0,07535 mg k-Strophanthin



III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

4 mg Digitaleïn Zyma = 8 Min.
0,05 „ Cymarin = 11,5 „

Differenz = +3,5 Min.

3,5 mal 0,004687 = 0,01640.

Also entspricht 4 mg Digitaleïn Zyma = 0,05 mg Cymarin
+ 0,01640 „ „
= 0.06640 mg Cymarin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

2 mg Digitaleïn Zyma = 16 Min.
0,02 „ Cymarin = 17,9 „

Differenz = +1,9 Min.

1,9 mal 0,004687 = 0,00890.

Also entspricht 2 mg Digitaleïn Zyma = 0,02 mg Cymarin
+ 0,00890 „ „
= 0,02890 mg Cymarin

10. Digitoxin. crystall. Merck.

Weisses, kristallinisches Pulver von E. Merck, Darmstadt.

Lösung von 3 mg: 1 ccm Glycerin + 2 ccm 96 proc. Alkohol + 7 ccm aq. dest. 1 ccm = 0,3 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Still-standes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,2 mg	14	13,75
2	0,2 „	13,5	
3	0,3 „	10	9,75
4	0,3 „	9,5	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,2 mg Digitoxin. crystall. Merck = 13,75 Min.
0,1 „ g-Strophanthin = 18,6 „

Differenz = +4,85 Min.

4,85 mal 0,01087 = 0,05272.

Also entspricht 0,2 mg Digitoxin. crystall. Merck = 0,1 mg g-Strophanthin
+ 0,05272 „ „
= 0,15272 mg g-Strophanthin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Digitoxin. crystall. Merck = 9,75 Min.
0,2 „ g-Strophanthin = 9,4 „

Differenz = −0,35 Min.

0,35 mal 0,01087 = 0,00380.

Also entspricht 0,3 mg Digitoxin. crystall. Merck = 0,2 mg g-Strophanthin
− 0,00380 „ „
= 0,19620 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes im k-Strophanthin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,2 mg Digitoxin. crystall. Merck = 13,75 Min.
0,1 „ k-Strophanthin = 14,3 „

Differenz = +0,55 Min.

0,55 mal 0,0145 = 0,00798.

Also entspricht 0,2 mg Digitoxin. crystall. Merck = 0,1 mg k-Strophanthin
+ 0,00798 „ „
= 0.10798 mg k-Strophanthin



b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Digitoxin. crystall. Merck = 9,75 Min.
0,2 „ k-Strophanthin = 7,4 „
Differenz = −2,35 Min.

2,35 mal 0,0145 = 0,03408.

Also entspricht 0,3 mg Digitoxin. crystall. Merck = 0,2 mg k-Strophanthin
− 0,03408 „ „
= 0,16592 mg k-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

a) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,2 mg Digitoxin. crystall. Merck = 13,75 Min.
0,02 „ Cymarin = 17,9 „
Differenz = +4,15 Min.

4,15 mal 0,004687 = 0,01946.

Also entspricht 0,2 mg Digitoxin. crystall. Merck = 0,02 mg Cymarin
+ 0,01946 „ „
= 0,03946 mg Cymarin

b) Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Digitoxin. crystall. Merck = 9,75 Min.
0,05 „ Cymarin = 11,50 „
Differenz = +1,75 Min.

1,75 mal 0,004687 = 0,00820.

Also entspricht 0,3 mg Digitoxin. crystall. Merck = 0,05 mg Cymarin
+ 0,00820 „ „
= 0,05820 mg Cymarin

11. Gitalin Kraft.

Amorphes Glykosid, aus den Digitalisblättern hergestellt von Apotheker Dr. F. Kraft in Brugg (Schweiz).

Lösung von 3 mg: 10 ccm aq. dest. 1 ccm = 0,3 mg.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	0,3 mg	15	14,4
2	0,3 „	14	
3	0,3 „	14	
4	0,3 „	14,5	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Gitalin Kraft = 14,4 Min.
0,1 „ g-Strophanthin = 18,6 „
Differenz = +4,2 Min.

4,2 mal 0,01087 = 0,04565.

Also entspricht 0,3 mg Gitalin Kraft = 0,1 mg g-Strophanthin
+ 0,04565 „ „
= 0,14565 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Gitalin Kraft = 14,4 Min.
0,1 „ k-Strophanthin = 14,3 „
Differenz = −0,1 Min.

0,1 mal 0,0145 = 0,00145.

Also entspricht 0,3 mg Gitalin Kraft = 0,1 mg k-Strophanthin
− 0,00145 „ „
= 0,09855 mg k-Strophanthin



III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

0,3 mg Gitalin Kraft = 14,4 Min.
0,05 „ Cymarin = 11,5 „
Differenz = −2,9 Min.

2,9 mal 0,004687 = 0,01359.

Also entspricht 0,3 mg Gitalin Kraft = 0,05 mg Cymarin
− 0,01359 „ „
= 0,03641 mg Cymarin

12. Digifolin.

Hergestellt von der Gesellschaft für Chemische Industrie zu Basel, enthält die therapeutisch wirksamen Digitalisglykoside nach Ausscheidung der saponinartigen Substanzen und Kaliumsalze.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 ccm	16	14,8
2	1 „	16,5	
3	1 „	15,6	
4	1 „	13	
5	1 „	13	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digifolin = 14,8 Min.
0,2 mg g-Strophanthin = 9,4 „
Differenz = −5,4 Min.

5,4 mal 0,01087 = 0,05869.

Also entspricht 1 ccm Digifolin = 0,2 mg k-Strophanthin
− 0,05869 „ „
= 0,14131 mg k-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digifolin = 14,8 Min.
0,1 mg g-Strophanthin = 14,3 „
Differenz = −0,5 Min.

0,5 mal 0,0145 = 0,00725.

Also entspricht 1 ccm Digifolin = 0,1 mg g-Strophanthin
− 0,00725 „ „
= 0,09275 mg g-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digifolin = 14,8 Min.
0,02 mg Cymarin = 17,9 „
Differenz = +3,1 Min.

3,1 mal 0,004687 = 0,01453.

Also entspricht 1 ccm Digifolin = 0,02 mg Cymarin
+ 0,01453 „ „
= 0,03453 mg Cymarin

13. Digalen.

Nach Angabe der herstellenden Firma F. Hoffmann-La Roche in Grenzach das Digitoxinum solubile Cloëtta.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 ccm	17,5	17,25
2	1 „	16	
3	1 „	16,5	
4	1 „	19	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand
1 ccm Digalen = 17,25 Min.
0,1 mg g-Strophanthin = 18,60 „
Differenz = + 1,35 Min.

1,35 mal 0,01087 = 0,014675.

Also entspricht 1 ccm Digalen = 0,1 mg g-Strophanthin
\+ 0,014675 „ „
= 0,114675 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand
1 ccm Digalen = 17,25 Min.
0,1 mg k-Strophanthin = 14,30 „
Differenz = − 2,95 Min.

2,95 mal 0,0145 = 0,042775.

Also entspricht 1 ccm Digalen = 0,1 mg k-Strophanthin
− 0,042775 „ „
= 0,057225 mg k-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand
1 ccm Digalen = 17,25 Min.
0,02 mg Cymarin = 17,9 „
Differenz = + 0,65 Min.

0,65 mal 0,004687 = 0,003047.

Also entspricht 1 ccm Digalen = 0,02 mg Cymarin
\+ 0,003047 „ „
= 0,023047 mg Cymarin

14. Digipan Dr. Haas.

Aus der Fabrik von C. H. Burk in Stuttgart, enthält die Digitalis-Glykoside mit Ausnahme des Digitonins.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 ccm	14,5	14,3
2	1 „	14,5	
3	1 „	14	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand
1 ccm Digipan = 14,3 Min.
0,1 mg g-Strophanthin = 18,6 „
Differenz = + 4,3 Min.

4,3 mal 0,01087 = 0,04674.

Also entspricht 1 ccm Digipan = 0,1 mg g-Strophanthin
\+ 0,04674 „ „
= 0,14674 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand
1 ccm Digipan = 14,3 Min.
0,1 mg k-Strophanthin = 14,3 „
Also 1 ccm Digipan = 0,1 mg k-Strophanthin



III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digipan = 14,3 Min.
0,02 mg Cymarin = 17,9 „
Differenz = + 3,6 Min.

3,6 mal 0,004687 = 0,01687.

Also entspricht 1 ccm Digipan = 0,02 mg Cymarin
+ 0,01687 „ „
= 0,03687 mg Cymarin

15. Digipuratum.

Von Knoll & Co. in Ludwigshafen a. Rh., repräsentiert die wirksamen Digitalis-glykotannoïde in gleichbleibendem Verhältnis.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Still-standes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 ccm	15	
2	1 „	15	
3	1 „	14,5	15,7
4	1 „	17	
5	1 „	17	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digipuratum = 15,7 Min.
0,2 mg g-Strophanthin = 9,4 „
Differenz = − 6,3 Min.

6,3 mal 0,01087 = 0,06848.

Also entspricht 1 ccm Digipuratum = 0,2 mg g-Strophanthin
− 0,06848 „ „
= 0,13152 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digipuratum = 15,7 Min.
0,1 mg k-Strophanthin = 14,3 „
Differenz = − 1,4 Min.

1,4 mal 0,0145 = 0,0203.

Also entspricht 1 ccm Digipuratum = 0,1 mg k-Strophanthin
− 0,0203 „ „
= 0,0797 mg k-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digipuratum = 15,7 Min.
0,02 mg Cymarin = 17,9 „
Differenz = + 2,2 Min.

2,2 mal 0,004687 = 0,01031.

Also entspricht 1 ccm Digipuratum = 0,02 mg Cymarin
+ 0,01031 „ „
= 0,03031 mg Cymarin



16. Digitalysatum Bürger.

Vom Apotheker Joh. Bürger, Wernigerode am Harz, aus frischen Harzer Digitalisblättern hergestellt.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 ccm	24	17,6
2	1 „	11	
3	1 „	18	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digitalysatum Bürger = 17,6 Min.
0,1 mg g-Strophanthin = 18,6 „

Differenz = + 1,0 Min.

1 mal 0,01087 = 0,01087.

Also entspricht 1 ccm Digitalysatum Bürger = 0,1 mg g-Strophanthin
+ 0,01087 „ „
= 0,11087 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digitalysatum Bürger = 17,6 Min.
0,1 mg k-Strophanthin = 14,3 „

Differenz = − 3,3 Min.

3,3 mal 0,0145 = 0,04785.

Also entspricht 1 ccm Digitalysatum Bürger = 0,1 mg k-Strophanthin
− 0,04785 „ „
= 0,05215 mg k-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digitalysatum Bürger = 17,6 Min.
0,02 mg Cymarin = 17,9 „

Differenz = + 0,3 Min.

0,3 mal 0,004687 = 0,001406.

Also entspricht 1 ccm Digitalysatum Bürger = 0,02 mg Cymarin
+ 0,001406 „ „
= 0,021406 mg Cymarin

17. Digitalon.

Aus der Chemischen Fabrik Parke, Davis & Co., Detroit (Mich., U. S. A.). „Eine aseptische, alkoholfreie, nicht reizende und permanente Digitalis-Lösung“ (Fabrikangabe). Im Digitalon sollen die „reizenden und inaktiven Substanzen“ der Digitalis bis auf ein Minimum reduziert, dagegen die physiologisch wirksamen Bestandteile nahezu vollständig erhalten sein.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 ccm	12	11,8
2	1 „	12	
3	1 „	11,5	



I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digitalon = 11,8 Min.
0,2 mg g-Strophanthin = 9,4 „
Differenz = −2,4 Min.

2,4 mal 0.01087 = 0,026088.

Also entspricht 1 ccm Digitalon = 0,2 mg g-Strophanthin
− 0,02609 „ „
= 0,17391 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digitalon = 11,8 Min.
0,1 mg k-Strophanthin = 14,3 „
Differenz = +2,5 Min.

2,5 mal 0,0145 = 0,03625.

Also entspricht 1 ccm Digitalon = 0,1 mg k-Strophanthin
+ 0,03625 „ „
= 0,13625 mg k-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digitalon = 11,8 Min.
0,05 mg Cymarin = 11,5 „
Differenz = −0,3 Min.

0,3 mal 0,004687 = 0,00141.

Also entspricht 1 ccm Digitalon = 0,05 mg Cymarin
− 0,00141 „ „
= 0,04859 mg Cymarin

18. Digifusum Kullmann.

Eine Tinctura Digitalis aquosa titrata. Fabrikant Apotheker A. Kullmann in Engelhartszell.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	1 ccm	9,5	10,1
2	1 „	9	
3	1 „	11	
4	1 „	11	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digifusum Kullmann = 10,1 Min.
0,2 mg g-Strophanthin = 9,4 „
Differenz = −0,7 Min.

0,7 mal 0,01087 = 0,007609.

Also entspricht 1 ccm Digifusum Kullmann = 0,2 mg g-Strophanthin
− 0,00761 „ „
= 0,19239 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand

1 ccm Digifusum Kullmann = 10,1 Min.
0,1 mg k-Strophanthin = 14,3 „
Differenz = +4,2 Min.

4,2 mal 0,0145 = 0,06090.

Also entspricht 1 ccm Digifusum Kullmann = 0,1 mg k-Strophanthin
+ 0,06090 „ „
= 0,16090 mg k-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand
1 ccm Digifusum Kullmann = 10,1 Min.
0,05 mg Cymarin = 11,5 „
Differenz = +1,4 Min.

1,4 mal 0,004687 = 0,00656.

Also entspricht 1 ccm Digifusum Kullmann = 0,05 mg Cymarin
+ 0,00656 „ „
= 0,05656 mg Cymarin

19. Infus. folior. Digital. purp. 1,0:100,0.

Bereitet in der Hofapotheke zu Jena aus Harzer Blättern vom August 1913.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1	3 ccm	13	12,5
2	3 „	12	

I. Berechnung des äquivalenten Wertes in g-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand
3 ccm Infus. folior. Digital. purp. = 12,5 Min.
0,1 mg g-Strophanthin = 18,6 „
Differenz = +6,1 Min.

6,1 mal 0,01087 = 0,06631.

Also entspricht 3 ccm Infus. folior. Digital. purp. = 0,1 mg g-Strophanthin
+ 0,06631 „ „
= 0,16631 mg g-Strophanthin

II. Berechnung des äquivalenten Wertes in k-Strophanthin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand
3 ccm Infus. folior. Digital. purp. = 12,5 Min.
0,1 mg k-Strophanthin = 14,3 „
Differenz = +1,8 Min.

1,8 mal 0,0145 = 0,02610.

Also entspricht 3 ccm Infus. folior. Digital. purp. = 0,1 mg k-Strophanthin
+ 0,02610 „ „
= 0,12610 mg k-Strophanthin

III. Berechnung des äquivalenten Wertes in Cymarin.

Es bewirken den Ventrikelstillstand
3 ccm Infus. folior. Digital. purp. = 12,5 Min.
0,05 mg Cymarin = 11,5 „
Differenz = −1,0 Min.

1,0 mal 0,004687 = 0,004687.

Also entspricht 3 ccm Infus. folior. Digital. purp. = 0,05 mg Cymarin
− 0,00469 „ „
= 0,04531 mg Cymarin

Es entsprechen also 3 ccm dieses Infuses mit 12,5 Minuten dem Wirkungswerte von 3 ccm des gleichprocentigen Infuses der Blätter A des Kaiserlichen Gesundheitsamtes in meiner oben mitgeteilten Versuchsserie vom Juni 1911 mit 13 Minuten. Aus der hohen Wirksamkeit dieser 3 ccm am Froschherzen im Vergleich mit der beim Menschen gewöhnlich per os zu verabreichenden Infusmenge lässt sich annähernd ermessen, ein wie grosses Quantum der wirksamen Digitalis-Glykoside von den verdauenden Fermenten [1]) abgebaut werden muss.

1) A. Holste, Ueber das Verhalten der Stoffe der Digitalingruppe gegen Fermente (Enzyme). Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 68. S. 323.



C. Tabellarische Uebersicht.

Nr.	Substanz	Menge	Zeit bis z. Eintritt d. V.-Stillstandes in Min.	Berechnete äquivalente Mengen		
				g-Strophanthin in mg	k-Strophanthin in mg	Cymarin in mg
1	g-Strophanthin	0,1 mg	18,6	—	0,038	0,017
	„	0,2 „	9,4	—	0,171	0,060
2	k-Strophanthin	0,1 „	14,3	0,147	—	0,037
	„	0,2 „	7,4	0,222	—	0,069
3	Cymarin	1,0 „	5,75	0,240	0,224	—
	„	0,25 „	8,3	0,212	0,187	—
	„	0,05 „	11,5	0,177	0,141	—
	„	0,02 „	17,9	0,108	0,048	—
4	Digitonin. cryst. Merck	0,3 mg	—	—	—	—
	„	0,6 „	—	—	—	—
	„	1,0 „	—	—	—	—
5	Digitalin. pur. pulv. germ. M.	0,3 „	—	—	—	—
	„	0,6 „	—	—	—	—
6	Digitalin. pur. amorph. M.	0,3 „	21,6	0,067	< 0,050	0,003
7	Digitalin. ver. Kiliani	0,3 „	—	—	—	—
8	Digitaleïn Merck	1,0 „	8,0	0,215	0,191	0,066
	„	0,3 „	14,7	0,142	0,094	0,035
9	Digitaleïn Zyma	4,0 „	8,0	0,215	0,191	0,066
	„	2,0 „	16,0	0,128	0,075	0,029
10	Digitoxin. cryst. Merck	0,2 „	13,75	0,153	0,108	0,039
	„	0,3 „	9,75	0,196	0,166	0,058
11	Gitalin Kraft	0,3 „	14,4	0,146	0,099	0,036
12	Digifolin	1 ccm	14,8	0,141	0,093	0,035
13	Digalen	1 „	17,25	0,115	0,057	0,023
14	Digipan	1 „	14,3	0,147	0,100	0,037
15	Digipuratum	1 „	15,7	0,132	0,080	0,030
16	Digitalysat Bürger	1 „	17,6	0,111	0,052	0,021
17	Digitalon	1 „	11,8	0,174	0,136	0,049
18	Digifus. Kullmann	1 „	10,1	0,192	0,161	0,057
19	Infus. folior. Dig. purp. 1,0 : 100,0	3 ccm	12,5	0,166	0,126	0,045

Aus der obigen Zusammenstellung ersieht man, dass die Digitalis-Glykoside mehr oder weniger stark wirksam sind, während die als Saponine charakterisierten Substanzen, bzw. Mischungen derselben keine Wirkung auf das Froschherz besitzen. Auch das Digitalin. ver. Kiliani rief in der zum Vergleich herangezogenen Menge innerhalb einer Stunde keinen Stillstand hervor. Die von mir untersuchten Spezialpräparate des Handels erwiesen sich sämtlich als wirksam, besitzen aber, untereinander verglichen, verschiedene Stärke. Die Valenzen hochgestellter Extrakte bzw. Tinkturen, wie Digifus. Kullmann oder Digitalon, sind selbstverständlich grösser, als diejenigen anderer Spezialpräparate, welche meist mit dem Bestreben hergestellt werden, die wirksamen Digitaliskörper unter Ausscheidung der Ballaststoffe möglichst zu isolieren. Zur Beurteilung der für das Digitalisinfus ermittelten Werte verweise ich auf die am Ende der Protokolle gemachten Bemerkungen.



XVII.

Aus der I. inneren Abteilung (Prof. L. Kuttner) und dem chemischen Institut (Prof. W. Löb) des Rudolf Virchow-Krankenhauses, Berlin.

Zur Frage der Stoffwechselerkrankungen.

I. Mitteilung:

Purinstoffwechseluntersuchungen bei Gicht, Erythema nodosum, Purpura haemorrhagica, (Quinkeschem Oedem), Psoriasis, Asthma bronchiale, Colitis membranacea.[1])

Von

Dr. **Alfred Lindemann,**

Assistenzarzt der I. inneren Abteilung des städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses.

(Mit 24 Curven im Text.)

Die Einbeziehung der physiologischen und pathologischen Chemie in das Rüstzeug des internen Klinikers hat im Laufe der letzten Jahre einen ungeahnten Einblick in die Pathochemie der Stoffwechselkrankheiten geboten. Die natürliche Folge war eine Controlle oder gar eine völlige Aenderung unserer bisherigen Anschauungen über derartige Zustände, wie sie von verschiedensten Seiten gefordert und auch durchgeführt worden sind. Wie die Auswertung des Blutzuckers die Beurteilung und Prognose des Diabetes in andere Bahnen lenkte, so hat die Untersuchung des Purin- bzw. Kalkstoffwechsels das bisher so vage Gebiet der gichtischen und der übrigen so zahlreichen chronischen Gelenkerkrankungen wesentlich eingeengt und viele Fälle dieser Art einer exacten Diagnose und geeigneten Therapie zugängig gemacht. Zahlreiche Stoffwechseluntersuchungen, die in solchen Fällen anfänglich lediglich zu diagnostischen Zwecken ausgeführt worden waren, boten mir bei nachträglicher Gegenüberstellung der klinischen und physiologischen Untersuchungsergebnisse derart interessante Gesichtspunkte, dass eine systematische Fortführung der Versuche und eine Mitteilung derselben geboten schien. Mit Rücksicht auf den Charakter dieser Publikation als klinischer Beitrag habe ich bei der Reichhaltigkeit der einschlägigen Literatur von einer Besprechung derselben Abstand genommen; nur an Stellen, wo ein Hinweis auf Voruntersucher aus untersuchungstechnischen Gründen oder zur Stützung meiner Ansichten sich als nötig erwies, sind die betreffenden Autoren genannt.

I. Der Purinstoffwechsel bei Gicht und anderen verwandten Stoffwechselstörungen.

Zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, dass bei gesunden Individuen, trotz der Differenzen untereinander, der individuelle Wert der Harnsäureausscheidung im Urin bei gleichbleibenden Versuchsbedingungen ein relativ constanter ist. Bei purinfreier Ernährung zeigt so der normale Mensch eine gleichmässige endogene Harnsäureausscheidung von 0,3—0,5 g pro Tag (Individualconstante). Bei Verfütterung eines purinhaltigen

1) Eingegangen Anfang Dezember 1913.



Stoffes, z. B. 10 g hefenucleinsaures Natrium (Schittenhelm), steigt bekanntlich die Menge der im Urin ausgeschiedenen Harnsäure deutlich an (endogene + exogene Harnsäure) und zwar am stärksten am Tage der Verfütterung der purinhaltigen Zulage. Es erscheint so die Hauptmenge der verfütterten superponierten exogenen purinhaltigen Zulage am ersten Versuchstage, am zweiten nähert sich die Curve in steilem Abfall wieder der Individualconstante oder hat sie schon erreicht, am dritten ist nach Angaben fast aller Voruntersucher (Hösslin u. Kato, Hirschstein, His, Brugsch, Bloch, Pollak) nur noch ein Harnsäurewert in Höhe der endogenen Constante nachweisbar (Hirschstein beobachtete an dem der Zulage folgenden Tage sogar zunächst einen steilen Abfall unter die Norm). Einen derartig normalen Ablauf des Purinstoffwechselversuchs konnte auch ich in einer grossen Zahl von Fällen beobachten. Mit Rücksicht auf die sich mehrende Anerkennung dieser Befunde verzichte ich auf eine eingehende Mitteilung dieser Untersuchungsresultate. Nach zahlreichen übereinstimmenden Untersuchungen ist die absolute Menge der exogenen Harnsäure bei dieser Versuchsanordnung sehr verschieden; es beruht diese Tatsache einmal auf einer wiederholt festgestellten ungleichen Zusammensetzung des hefenucleinsauren Natriums (Pollak u. a. m.); andererseits darf nach Brugsch[1]) die Tatsache nicht ausser Acht gelassen werden, dass die Leber besonders reichlich nach Purinfütterung Purinbasen retiniert. Absolut einwandfreie Schlüsse lassen sich also nur aus den zeitlichen Verhältnissen des Purinstoffwechsels ziehen.

Anders beim stoffwechselgestörten Menschen. Neben der besonderen Verlaufsart der endogenen Harnsäurecurve vor, in und nach dem acuten Gichtanfall (anakritisches Depressionsstadium, Stadium der Harnsäureflut, postkritisches Depressionsstadium, Umber) gelten als besonders auffallend in der Pathochemie der Gicht zwei Beobachtungen. Einmal verläuft die endogene Harnsäurecurve ausserhalb des Anfalles abnorm tief; dann aber ist die Ausscheidung der exogenen Harnsäure oft auffallend verringert und über mehrere Tage verschleppt, und zwar so, dass die Curve in dieser Zeit langsamer ansteigend eventuell erst in der folgenden Periode den Gipfel erreicht und auch jetzt nur langsam abfällt, so dass die Werte der Vorperiode garnicht oder sehr spät wieder erreicht werden. Wie ich bereits bei Besprechung des normalen Stoffwechsels betonte, ist es nicht angängig, lediglich aus dem Umstande einer nur geringfügig erhöhten Harnsäureausscheidung am Tage der purinhaltigen Zulage bei normaler endogener Harnsäurecurve in Vor- und Nachperiode irgend einen Schluss auf das Vorhandensein einer Störung des Purinstoffwechsels zu ziehen. Für diese ist unbedingt neben dieser Retention eine Verschiebung der Harnsäureausscheidung (eventuell mit erst später auftretendem Curvengipfel) auf spätere Tage zu verlangen.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend haben wir, vor allem unter Berücksichtigung der Tatsache, dass auch beim normalen Menschen am Tage nach der Verfütterung von 10 g hefenucleinsaurem Natrium nach anfänglicher spitzer Curve noch eine geringe Vermehrung der Gesamt-

1) Brugsch in Kraus und Brugsch, Specielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. 1913.



harnsäure über den endogenen Wert gelegentlich beobachtet werden kann, den Stoffwechselversuch auf Vorschlag von Herrn Professor Kuttner auf diese Weise vereinfacht, dass wir stets in Vor-, Versuchs- und Nachperiode den Urin zweier Tage gleichzeitig untersuchten und auch die 10 g hefenucleinsaures Natrium in 4 Portionen à 2,5 g über 2 Tage verteilt dem Kranken zuführten. Dementsprechend erhöhen sich die physiologischen Werte der endogenen Harnsäurecurve für unsere Aufzeichnungen von 0,3—0,5 auf 0,6—1,0 pro Periode. Vor Einsetzen des wirklichen Versuches wurde durch Verfütterung einer praktisch purinfreien Diät über mehrere Tage (in schweren Fällen bis zu 8 Tagen) der Spiegel der Gesamtharnsäureausscheidung möglichst dem der endogenen Harnsäure nahegebracht. Die sämtlichen chemischen Untersuchungen wurden in der chemischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses nach der Folinschen Methode — und zwar jede Analyse doppelt — ausgeführt.

Eine ganze Reihe von Vorsichtsmassregeln sind nun bei der Anstellung derartiger Stoffwechselversuche zu beobachten. Es versteht sich eigentlich von selbst, dass fortlaufend die Zusammensetzung und Menge der Nahrung genau controlliert wurde (möglichster Ersatz des tierischen Eiweisses durch pflanzliches; Vermeidung zu kohlehydrat- oder fettreicher Nahrungsstoffe); dass Medicamente, vor allem Jod, Theobromin, Theophyllin, Coffein, Urotropin, Alkalien, Salzsäure, Bariumsulfat, Wismut, Uzara, Arsen, Brechwurz, Colchicin, Atophan, Natrium salicylicum, Chloral, Radium, Thorium, Alkohol, Kaffee, Tee, Kakao während Anstellung der Versuche nicht zur Anwendung kamen. Aber noch weitere störende Momente sind zu berücksichtigen: Da das Verhalten der Purinkörper bei Muskelarbeit ein ganz anderes ist als bei Ruhe, so müssen — falls die Versuchsresultate Anspruch auf wissenschaftliche Genauigkeit machen sollen — grössere körperliche Anstrengungen während der ganzen Dauer der Untersuchung vermieden werden. Auch eine Erhöhung der Körpertemperatur äussert sich durch eine Störung im normalen Verlauf der endogenen Harnsäurecurve; das gleiche gilt von der Menstruation, welchen Umstand ich an anderer Stelle noch gesondert besprechen werde. Es wurde aus diesen Gründen der Stoffwechselversuch stets in fieberfreien Zeiten, bei Frauen unter Vermeidung der Tage der Menstruation durchgeführt, wenn nicht specielle Fragestellungen eine Anstellung des Versuches gerade zu dieser Zeit erforderten. Erwähnen will ich noch, dass nach den Beobachtungen Blochs die Röntgenbestrahlung beim gesunden Menschen einen vermehrten Zerfall von nucleinhaltigem Gewebe bedingt.

Dass durch eingehende Untersuchung des Urins (Tagesquantum, specifisches Gewicht, Sediment usw.) eine Nierenerkrankung bei den dem Stoffwechselversuch zu unterwerfenden Patienten ausgeschlossen werden muss, versteht sich von selbst (Retentionsurikämie); auch andere Krankheiten wie Leukämie, Phosphorvergiftung, Saturnismus, Alkoholismus, Typhus, Diabetes usw. sind nicht ohne Einfluss auf den Purinstoffwechsel und bedürfen strengster Berücksichtigung.

Hat man alle diese Fehlerquellen ausgeschaltet, so wird in der Regel das nun gewonnene Resultat des Stoffwechselversuches ein brauchbares sein. Aber noch eine äussere Störung ist zu gewärtigen. Es ist darauf zu achten,

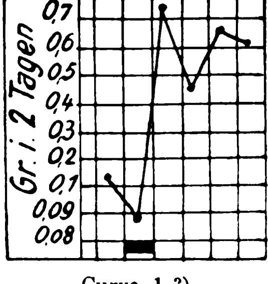


dass dem Patienten, besonders bei länger dauernden Versuchen die purinfreie Diät zusagt, damit er nicht in einen Hungerzustand gerät, in dem nach Hirschstein, allerdings bei strengster Durchführung, die Harnsäureausscheidung um mehr als die Hälfte herabgesetzt ist (0,181 g tägliche Harnsäureausscheidung gegen 0,37 g bei purinfreier Diät). Zweitägige Schwankungen des Harnsäurespiegels im Bereich von 0,15—0,2 g würden bei mangelnder Appetenz des Kranken immerhin schon auf diese Weise erklärt werden können. Um aber eine derartige Beeinflussung des Purinstoffwechsels auszuschliessen, habe ich stets das Körpergewicht controlliert und konnte ich mit Ausnahme einiger weniger minimaler und schnell vorübergehender Störungen stets eine Zunahme desselben feststellen.

Betonen will ich an dieser Stelle noch, dass mir nur der Nachweis einer Störung des normalen Ablaufs des Purinstoffwechsels diagnostisch verwertbar erscheint; dass es also nicht erlaubt ist, mit Rücksicht auf im Purinstoffwechselversuch gewonnene normale Resultate das Vorliegen einer gichtischen Erkrankung a priori abzulehnen (vgl. S. 416).

Ich berichte nun zunächst über die Ergebnisse meiner Beobachtung bei Fällen reiner Gicht, bei der der Ablauf des Purinstoffwechsels bisher am besten bekannt ist. Analog den Angaben der Voruntersucher konnte auch ich ausserhalb des Anfalles vor allem die zwei Cardinalstörungen feststellen: Tiefer Stand der endogenen Harnsäurecurve, Verschleppung und Retention der exogenen Harnsäure. Der Nachweis von Harnsäure im Blut bei längerer purinfreier Kost wurde in den erstbeobachteten Fällen mit positivem Resultate durchgeführt; später habe ich aber von einer solchen Untersuchung Abstand genommen, weil nach neueren Untersuchungen (Brugsch und Schittenhelm) auch das Blut normaler, purinfrei ernährter Menschen constant nachweisbare isolierbare Mengen von Harnsäure enthält (die Berichte von Bass und Weintraud auf dem 30. Deutschen Congress für innere Medicin bestätigen diese Feststellung) und andererseits Fälle von typischer Gicht bei purinfreier Diät zeitweise ebensolche Harnsäurewerte oder noch erheblich geringere im Serum als Gesunde aufweisen [Ehrmann und Wolff[1])]. Mehrere Auffälligkeiten in den einzelnen Fällen veranlassen mich zur Mitteilung einiger besonders typischer Befunde:

Beobachtung 1. A. B., Nr. 5274/1911. 52jähr. Frau. Klinische Diagnose: Arthritis urica. Als Kind Pocken, sonst nie ernstlich krank. Seit 2 Jahren zu-



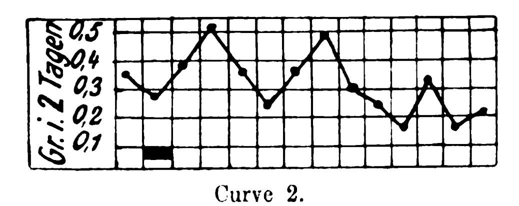
Curve 1.[2])

1) Ehrmann und Wolff, Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 38. S. 2115.

2) In der obigen und in den folgenden Curven bedeutet jeder Punkt die Menge der Harnsäureausscheidung in zwei Tagen. Innerhalb der mit ▬ gekennzeichneten Periode wurden 10 g hefenucleinsaures Natrium in 4 Portionen à 2,5 g verfüttert.

nehmende Schwellung und Versteifung fast aller Gelenke des Körpers; Bewegungen äusserst schmerzhaft. Faustbildung und Gehen seit mehreren Monaten unmöglich. Status: Kleine, schlecht genährte Frau. Hochgradige typische Veränderungen gichtischen Charakters an Händen, Ellbogen und Füssen. Teigige Verdickungen der Sehnenscheiden, keine Tophi, keine ausgesprochenen Schleimbeutelveränderungen. Das Resultat des Purinstoffwechselversuches ist aus vorstehender Curve ersichtlich. Von besonderem Interesse ist der niedrige Stand der Harnsäurecurve in der zweitägigen Periode der Verfütterung des hefenucleinsauren Natriums (▬): 0,088 g gegen 0,13 g endogene Harnsäure. Im Blut Harnsäure +. Nach Ablauf des Stoffwechselversuches wurde durch etwa 85 tägige purinfreie Diät eine wesentliche Besserung erzielt, so dass beide Hände wieder zur Faust geballt, die Schultern zur Horizontalen gehoben werden können und freies Gehen wieder ermöglicht ist.

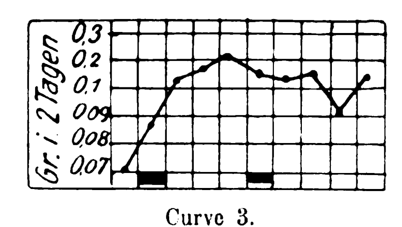
Beobachtung 2. C. Schr., Nr. 9436/1911. 53jähr. Mann. Feilenhauer. Klinische Diagnose: Bleivergiftung, Arthritis urica. Bisher angeblich nie Bleikolik oder Lähmungen gehabt. Seit Jahren Erscheinungen eines „chronischen Rheumatismus" unter besonderer Beteiligung der Finger-, Hand-, Knie-, Fuss- und Grosszehgelenke. Status: Kräftiger Patient, mässiges Fettpolster. Zunge belegt, Zähne schlecht, Stomatitis, Bleisaum, Foetor ex ore. Herz und Lungen ohne Absonderheiten; Blutdruck maximal 140 mm, 2 Wochen später 120 mm Hg. Urin frei von Eiweiss und Cylindern, tägliche Menge 1200—1500 ccm; spez. Gewicht 1012—1015.



Curve 2.

Die Conturen der Hand-, Knie- und Fussgelenke verwischt; mässige Deformierung; Musculatur atrophisch. Röntgenuntersuchung des linken Fusses: Starke Arteriosklerose der Unterschenkelgefässe, geringen Grades auch an einzelnen Stellen der Arterien des Fusses. Spitzenbildungen und leichte Ausfaserungen besonders an der grossen Zehe (Prof. Levy-Dorn). Der Purinstoffwechselversuch (vgl. vorstehende Curve) ergibt einen abnorm tiefen Stand der endogenen Harnsäurecurve, eine verminderte Ausscheidung in der zweitägigen Periode der Zulage von 10 g hefenucleinsaurem Natrium sowie eine Retention und Verschleppung der exogenen Harnsäure über weitere 12 Tage. 45 tägige purinfreie Ernährung sowie Radiumtrinkkur ergeben eine auffallende Besserung (die endogene Harnsäurecurve wurde durch Zufuhr der Radiumemanation nicht im geringsten beeinflusst).

Beobachtung 3. G. M., Nr. 10031/1911. 45jähriger Mann. Klinische Diagnose: Arthritis urica, Rippenbruch. Seit 15 Jahren stets im Winter „rheumatische" Beschwerden, derentwegen bereits öfter privatärztliche und Krankenhausbehandlung. 5 Tage vor der jetzigen Aufnahme Rippenfractur durch Sturz. Seit

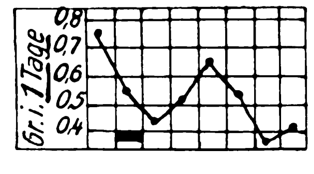


Curve 3.

einem Tage Schwellung und Rötung der rechten Hand. Status: Patient in mittlerem Ernährungszustande. An den inneren Organen kein krankhafter Befund. Das rechte

Handgelenk ist mässig geschwollen, gerötet; es bestehen leichte Deformitäten, auch an den Fingern. Röntgenologisch kein besonderer Befund. Das linke Handgelenk ist verdickt; bei Bewegungen desselben, die erheblich eingeschränkt sind, Knirschen und Reiben. Auch in beiden Knie- und im rechten Schultergelenk deutliches Knirschen. Bruch der 10. und 11. rechten Rippe. Der Purinstoffwechsel ergibt vorstehendes Resultat. Die endogene Constante steht in zweitägiger Periode unter 0,1 g. Auf Zufuhr von 10 g hefenucleinsaurem Natrium erfolgt in der zweiten und den nächstfolgenden Perioden nur eine ganz geringe Mehrausscheidung von Harnsäure gegenüber dem endogenen Wert; und auch nach einer erneuten Zufuhr von 10 g hefenucleinsaurem Natrium tritt nicht nur nicht eine Mehrausscheidung, sondern sogar eine ganz geringfügige Retention von Harnsäure auf.

Die drei bisher beschriebenen Fälle typischer Gicht haben neben dem Tiefstand der endogenen Harnsäurecurve und der Verschleppung der Ausscheidung der exogenen Harnsäure vor allem ein Symptom gemeinsam: das ist ein deutliches Heruntergehen des Harnsäurespiegels weit unter den Wert der individuellen endogenen Harnsäureconstante innerhalb der beiden Tage der Verfütterung von 10 g hefenucleinsaurem Natrium, innerhalb einer Zeit, in der der gesunde Mensch die zugeführten Harnsäurebildner vollkommen wieder ausscheidet, indem er eine einperiodige Erhöhung des Harnsäurespiegels zeigt. Ich brauche wohl kaum zu betonen, dass der Stoffwechselversuch nicht zur Zeit eines typischen Gichtanfalls durchgeführt ist; dass wir es also nicht mit dem sogenannten „anakritischen resp. postkritischen Depressionsstadium" Umbers im Gichtanfall zu tun haben. Ich möchte viel eher annehmen, dass in diesen drei Fällen einer sehr schweren Störung des Purinstoffwechsels der Organismus auf die plötzliche Zufuhr eines relativ starken Harnsäurebildners nach vorheriger längerer purinfreier Diät nicht nur nicht mit einer verschleppten Ausscheidung der exogenen Harnsäure, sondern sogar zunächst mit einer Depression der endogenen Harnsäurecurve weit unter die für den betreffenden Fall gefundene Constante antwortet; dass also der Organismus auf den gesetzten hohen Reiz zunächst mit einer noch schwereren Retention sogar im endogenen Stoffwechsel reagiert. Dieses conträre Depressionsstadium — wie ich diese wider Erwarten eingetretene Herabsetzung der Harnsäureausscheidung nach zweitägiger Verabreichung eines Harnsäurebildners bezeichnen möchte — habe ich bisher in der Literatur nirgends erwähnt gefunden; ich möchte deshalb Nachuntersucher



Curve 4.

besonders darauf aufmerksam machen und um gelegentliche Controlluntersuchungen auch in derart schweren, klinisch schon vollkommen sicheren Fällen bitten. Nur in Fall 7 der Arbeit von Rösslin und Kato[1])

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1910. Bd. 99.



tritt eine solche Depression in Erscheinung, auf die allerdings die genannten Autoren selbst nicht aufmerksam machen. Die Untersuchung betraf eine 53 jährige Frau mit Gicht und leichter Schrumpfniere. Das Protokoll über die Harnsäureausscheidung gebe ich vorstehend in Curvenform. Es ist dazu zu bemerken, dass in diesem Falle die Depression der Harnsäurecurve ebenso wie in meinen drei Beobachtungen sich über zwei volle Tage erstreckte (vgl. weiterhin Beobachtung Nr. 11).

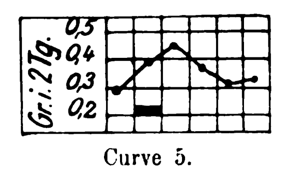
Zur Erklärung dieses Phänomens kann ich mich nur vermutungsweise äussern. Es ist anzunehmen, dass bei reichlicher Harnsäureretention der Organismus sich vor der Harnsäureüberschwemmung vielleicht durch einen anormalen Harnsäureabbau zu schützen sucht, der etwa zu Glykokoll führt, welches im Urin ausgeschieden wird. Dadurch wird eine allzu reichliche Harnsäureaufspeicherung im Organismus vermieden; gleichzeitig erklärt die anormale Tendenz, dass der Ausscheidungswert der Harnsäure im Urin unter den endogenen Wert sinkt. Die Ueberflutung des Organismus mit Harnsäure wäre dann der Anlass zur reichlicheren Glykokollbildung, die sich, nach der einmaligen Einstellung des Organismus auf diesen anormalen Process, gleichzeitig auch auf einen Teil der endogenen Harnsäure erstrecken würde. Diese Auffassung stützt sich auf die Beobachtungen von Hirschstein, der durch Verfütterung purinreichen Thymus eine hohe Glykokollausscheidung im Urin herbeiführte. Er konnte weiter feststellen, dass die Glykokollausscheidung innerhalb der Harnsäureretentionsperioden gesteigert ist, dass sie während der Harnsäureflut im Anfall sogar vollkommen verschwinden kann. Wenn man hieraus mit Umber den Schluss zieht, dass einmal die Retention von Harnsäure in den Geweben des Gichtischen das intermediäre reichlichere Auftreten von Glykokoll begünstigt, so dass es zur Ausscheidung desselben im Harn kommt, dass andererseits in Zeiten der Harnsäureausschwemmung zur intermediären Entstehung von Glykokoll in den Geweben die Gelegenheit weniger günstig ist, so mag man vielleicht auch für die von mir nach Verfütterung von 10 g hefenucleinsaurem Natrium in Fällen schwerer Gicht beobachtete starke Verminderung der endogenen Harnsäureausscheidung weit unter die Individualconstante eine reichlichere secundäre Bildung und Ausschwemmung von Glykokoll verantwortlich machen dürfen. Das Auftreten von Glykokoll wäre dann als Zeichen einer relativen Insufficienz des Harnsäurestoffwechsels anzusehen. Ich behalte mir vor, Fälle von Gicht, die das beschriebene conträre Depressionsstadium zeigen, nach dieser Richtung hin weiter zu untersuchen. Inzwischen will ich auf diese interessanten Fragen nicht weiter eingehen, auch der Zusammenhang des Purinstoffwechsels mit dem Phosphorstoffwechsel (Vogt) oder dem Stickstoffwechsel (Burian u. Schur) sowie die Streitfrage, ob die Harnsäure ein Endprodukt im Stoffwechsel des Menschen sei (Wichowsky) oder eventuell durch Uricolyse weiter abgebaut wird (Brugsch u. Schittenhelm, Burian), können hier nicht in extenso besprochen werden. Dass die Harnsäurewerte auf die eine oder andere Weise beeinflusst sind, ist sicher; ebenso sicher ist aber auch, dass die in der von uns angewandten Versuchsanordnung nachweisbaren Störungen des Purinstoffwechsels für die Diagnose der Gicht



praktisch verwertbar sind. Ein negativer Ausfall namentlich einmaliger Untersuchungen des Harnsäurestoffwechsels schliesst natürlich das Bestehen eines Gichtleidens nicht aus. Die Bedeutung einer derartig veränderten Harnsäureausscheidung für die Pathogenese der Gicht soll dabei gar nicht berührt werden.

Abgesehen von diesem conträren Depressionsstadium treten die übrigen anerkannten Symptome der Gicht: Tiefstand der endogenen Harnsäurecurve, Retention und Verschleppung im exogenen Stoffwechsel in den beschriebenen wie auch in den folgenden Fällen deutlich zu Tage.

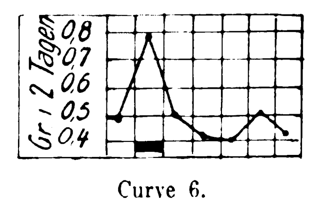
Beobachtung 4. Fr. Sp., Nr. 5474/1911. 56 jährige Frau. Klinische Diagnose: Arthritis urica + Erythema nodosum. Vor vier Jahren Durchfälle mit starkem Gewichtsverlust; gleichzeitig traten an verschiedenen Stellen des Körpers hin und wieder blaurote Flecken auf. In letzter Zeit angeblich Nierenreizung mit Eiweissausscheidung. Seit längerer Zeit bestehen wechselnd Schwellungen sowie Schmerzen bei Bewegungen in Arm-, Knie- und Fussgelenken. Status: Mittelgrosse, relativ kräftige Frau. Herz und Lunge ohne Absonderheiten. Splanchnoptose. Urin frei von Eiweiss; keine Cylinder; specifisches Gewicht zwischen 1012 und 1016; normale Tagesmengen; alimentäre Glykosurie e saccharo (150 g).



Curve 5.

Das rechte Ellbogengelenk, beide Fuss- und Kniegelenke zeigen zeitweilig geringe Verwaschungen der Contouren; keine Deformierung. Schleimbeutel an Ellbogen, Patella und Achillessehnen verdickt und auf Druck schmerzhaft. Keine typischen Gichtanfälle; keine Tophi. Der Stoffwechselversuch (vgl. Curve) ergibt eine starke Erniedrigung in der endogenen, eine deutliche Retention und Verschleppung in der exogenen Harnsäurecurve. (Verschiebung des Curvengipfels in die erste Nachperiode.) Zwei Tage nach Ablauf des Stoffwechsels zeigen sich schmerzhafte, knötchenförmige, blaurote Infiltrate in der Haut beider Unterschenkel und Vorderarme; gleichzeitig beginnt eine starke Entzündung der rechten Bursa achillea. Bei Eröffnung derselben entleert sich Blut, Eiter und eine krümelige Masse, in der allerdings Harnsäure nicht nachweisbar ist. Nach längerer Zufuhr purinfreier Diät wird Patientin gebessert entlassen.

Beobachtung 5. Fr. Gr., Nr. 5407/1911. 45 jährige Frau. Klinische Diagnose: Chronische Gelenkerkrankung (Gicht?). Vater an Zuckerkrankheit gestorben. Jetzige Erkrankung begann vor 2 Jahren mit Schmerzen in Armen und Schultern; langsamer Uebergang derselben auf die unteren Extremitäten (vor allem



Curve 6.

Knie). Typische Gichtanfälle nicht beobachtet. Status: Kräftige, gut genährte Frau. Innere Organe der Brusthöhle gesund. Beide Knie zeigen verschwommene Contouren, Bewegungsbeschränkung, Druckschmerzhaftigkeit, desgl. Fuss- und Schultergelenke.

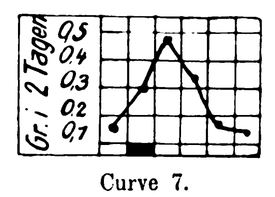
Tophi, Schleimbeutelschwellungen oder Sehnenscheidenverdickungen nicht vorhanden. Wassermann negativ. Röntgenbild: Condylen des Femur und der Tibia zugespitzt und zum Teil etwas umgebogen; Gelenkspalt getrübt (Professor Levy-Dorn). Der Purinstoffwechselversuch ergibt vorstehendes Resultat: es zeigt die Curve einen deutlichen Tiefstand der endogenen Harnsäurecurve (0,41—0,5 g in 2 Tagen) sowie eine verminderte Ausscheidung der exogenen Harnsäure. Der Fall ist klinisch nicht völlig eindeutig, wie auch schon die Trübung des Gelenkspalts im Röntgenbild beweist; dementsprechend zeigt der Stoffwechselversuch, neben der allerdings deutlichen Erniedrigung der endogenen Harnsäurecurve, kaum eine Verschleppung der superponierten exogenen Purinkörper. Uebereinstimmend damit ergab eine längere purinfreie diätetische Behandlung, sowie auch eine später einsetzende Radiumkur keine wesentliche Besserung.

Diese Mitteilung ausgewählter Fälle möge genügen, um über die Störung des Purinstoffwechsels bei reiner Gicht ein Uebersichtsbild zu geben. Natürlich ist in diesen sogenannten typischen Fällen die klinische Diagnose auch ohne Stoffwechselversuch mit Hilfe der Anamnese, des Allgemeinbefundes, des Röntgenbildes usw. meist schon durchzuführen. Anders aber beim Vorliegen einer irregulären Gicht (Kraus), die nach längerem Bestehen zu Gelenkveränderungen führt, welche ähnlich wie bei der Arthritis deformans sich in Deformierungen der Knochen, Verdickungen der Gelenkkapseln, spindeliger Auftreibung der Gelenke, Ankylose, Exostosenbildung usw. dokumentieren. Besonders erschwert wird die Erkenntnis dieser Krankheitsbilder, weil sie sehr oft torpide, d. h. ohne charakteristische Anfälle langsam progredient verlaufen. Ist nun aber klinisch überhaupt die Grenze zwischen atypischer Gicht und Arthritis deformans zu ziehen? Erschwert schon der Umstand sehr die Diagnose, dass der akute Gichtanfall durchaus nicht immer das Grosszehgelenk, sondern oft andere Gelenke, wie Fusswurzel-, Sprung-, Knie-, Ellbogen- oder Handgelenke, primär befallen kann (Umber), so um so mehr noch die Tatsache, dass eine ganze Anzahl von Kranken derart seltsame und schwer zu deutende Gelenkveränderungen darbieten, dass überhaupt garnicht der Gedanke an Gicht, sondern eher der Verdacht einer Tuberkulose, einer Lues usw. hochkommt. Zur Klärung solcher Fälle dürfte eine im Stoffwechselversuch nachgewiesene Störung des Harnsäurestoffwechsels das berufene diagnostische Hilfsmittel sein. Als Beispiel führe ich die Ergebnisse einiger Stoffwechseluntersuchungen in solchen atypischen Fällen von Gicht an.

Beobachtung 6. O. And., Nr. 3530/1911. 32jähr. Mädchen. Klinische Diagnose: lokalisierte Erkrankung beider Fuss- und Sprunggelenke (Verdacht auf Tbc.?). Der Fall wird später bei Gelegenheit der Erörterung des Zusammenhanges des Purinstoffwechsels mit Störungen der inneren Sekretion von einem anderen Gesichtspunkte besprochen. Hier sollen nur die Resultate des Stoffwechselversuches dargelegt werden. Bis zur jetzigen Aufnahme ist Patientin angeblich nie ernstlich krank gewesen. Familienanamnese ohne Belang. Ueber Störungen der Menstruationstätigkeit siehe folg. Seite. Seit 6 Wochen klagt die Kranke über starke Schmerzen und Schwellung in beiden Fussgelenken sowie über leichtes Ziehen in den Knien. Status (vom 8. 8. 12): Schwächliches Mädchen in geringem Ernährungszustande. Excessive Myopie (— 12 Dioptr.) mit Ringstaphylomen. Beide Fuss- und Sprunggelenke sind stark geschwollen, gerötet, bei Bewegung und auf Druck schmerz-



empfindlich; Gehen und Stehen völlig unmöglich. Herz frei. Körpertemperatur bis 37,5°. Eine 5wöchige antirheumatische Behandlung bleibt ohne Erfolg; die teigige Schwellung nimmt eher noch zu. Kein Erguss. Eine Röntgenuntersuchung, die wegen Verdachts auf beiderseitige Knochenerkrankung vorgenommen wurde, ergibt keinerlei pathologischen Befund. Eine weitere 3wöchige Schien- und Badebehandlung (elektrische Compressen, Heissluft, Fango-, Sandbäder) ist ohne Einfluss; die Schwellung bleibt in gleicher Weise bestehen, die Bewegungsbeschränkung nimmt besonders rechts zu. Ein neues Röntgenbild (3. 10. 12) zeigt, dass der Processus posterior tali links arrodiert ist; die Contour ist etwas ausgefasert, an einer Stelle etwas excaviert. Im rechten Os naviculare und in den Keilbeinen sieht man einzelne durchgängige Flecken. Man muss an Tuberculose denken! (Prof. Levy-Dorn). Vom 9. 10. bis 28. 12. 12 Diathermie und Hochfrequenztherapie mit nur ganz geringem Erfolg im linken Fussgelenk; hier lässt die Schwellung etwas nach, die Bewegung wird freier. Ein jetzt nach Erschöpfung der ganzen Therapie ausgeführter Purinstoffwechselversuch ergibt das höchst auffallende Resultat (vgl. Curve), dass die endogene Harn-



Curve 7.

säurecurve in eminent starker Weise erniedrigt ist. Bei 16, teilweise noch später vorgenommenen Untersuchungen im 2×24stündigem Urin stand der endogene Harnsäurespiegel zwischen 0,097 und 0,2 g. Die Curve der exogenen Harnsäure zeigt dementsprechend nach Verfütterung von 10 g hefenucleinsaurem Natrium eine deutliche Retention und Verschleppung über 6 Tage. Alles in allem also die typischen Symptome schwerster Harnsäureretention im endogenen und exogenen Stoffwechsel bei völlig atypischer Krankheitsform. In diesem Falle wies der Stoffwechselversuch den richtigen Weg zur Therapie. Eine über 76 Tage sich erstreckende Zufuhr purinarmer Nahrung brachte bei gleichzeitiger Darreichung von Atophan (mit 5tägigen Intervallen) die Schwellung und Bewegungsbeschränkung völlig zum Schwinden. Gehen und Stehen war nach Verordnung einer Einlage — geringfügige Spitzfussstellung rechts als Folge der langen Bettruhe bei versteiftem Gelenk — fast ohne Störung wie früher möglich. Am 27. 3. 13, also $5^1/_2$ Monate nach der 2. Röntgenaufnahme, ergab eine erneute Röntgenuntersuchung des Fusses keinerlei ausgeprägten Befunde mehr. Was die Entstehung der Erkrankung und ihren wahrscheinlichen Zusammenhang mit einer Störung der inneren Secretion angeht, so möchte ich darauf hinweisen, dass ein Zusammenhang der vorliegenden Gelenkerkrankung mit einer Störung der Function der Ovarien sehr wahrscheinlich ist. Denn die Patientin verlor, ohne dass eine Schwangerschaft vorlag, einen Monat vor Beginn der Erkrankung die Menstruation, die dann nach Ablauf der diätetischen Therapie, etwa 6 Monate später, spontan wieder eintrat und fortan normal und regelrecht verlief[1]).

---

1) Vorgreifend will ich bereits an dieser Stelle einen kurzen Bericht über meine weiteren Untersuchungen in diesem Sinne geben. Ich beobachtete die endogene Harnsäureausscheidung mehrerer Patientinnen vor, zur Zeit und nach der Menstruation und konnte in den drei bisher untersuchten Fällen (Fall 1 identisch mit Beobachtung 6 dieser Arbeit, Fall 2 identisch mit Beobachtung 10, Fall 3: multiple Sklerose mit normalem Stoffwechsel) den untenstehenden auffallenden Befund erheben. Ohne Uebertreibung kann man hier — ebenso wie beim typischen Gichtanfall — gewissermassen von einem prämenstruellen Depressionsstadium, von einer intramenstruellen

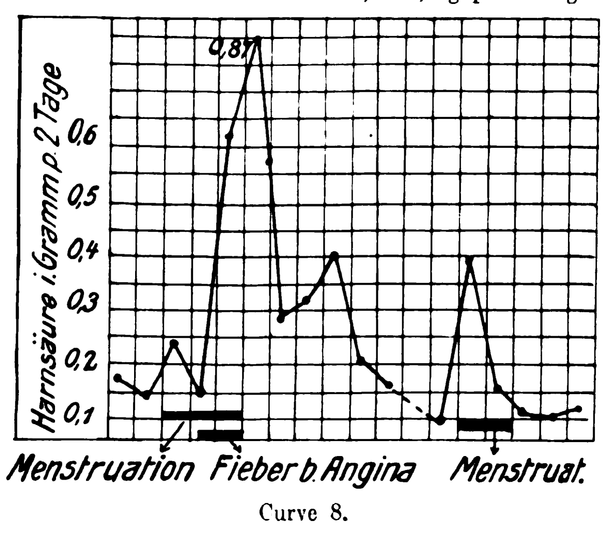


Eine solch auffallende Klärung wird man nun nicht in jedem Falle erwarten dürfen. Eine Reihe von weiteren Beobachtungen steht mir zur Verfügung, die zeigen, dass auch isolierte Störungen des Abbaus der

---

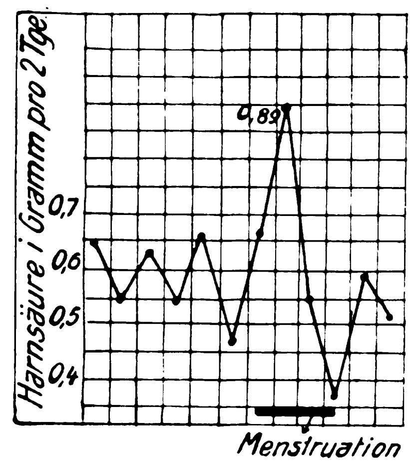
Harnsäureflut, von einem postmenstruellen Depressionsstadium sprechen. Auf eine Erklärung dieser höchst auffallenden Versuchsresultate kann ich mich zurzeit noch nicht einlassen; ich vermag nicht einmal zu sagen, ob eine solche Beeinflussung der endogenen Harnsäurecurve durch die Ovarialtätigkeit einen physiologischen Vorgang darstellt. Betonen will ich nur, dass die durch die Menstruation bedingte Blutbeimengung zum Urin keinesfalls zu einer solch auffallenden Steigung der endogenen Harnsäurecurve führen kann, denn einerseits fällt das erste Depressionsstadium in 2 der Fälle gerade in diese Zeit der Blutausscheidung und andererseits

Fall 1.
Harnsäure-Individualconstante 0,1—0,2 g pro 2 Tage.



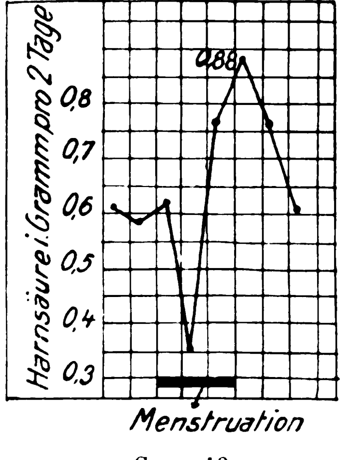
Curve 8.

Fall 2. Harnsäure-Individualconstante 0,5—0,65 g pro 2 Tage.



Curve 9.

Fall 3. Harnsäure-Individualconstante 0,58—0,62 g pro 2 Tage.



Curve 10.

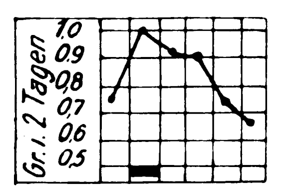
enthält das menschliche Blut keinesfalls so reichlich Harnsäure, dass auf diese Weise die jeweilig beobachtete Harnsäureflut etwa erklärt werden könnte.



exogenen Harnsäure mit ähnlichen, wenn auch weniger schweren Krankheiten vergesellschaftet sein können. Die physiologische Deutung dieser Untersuchungsresultate wird keine so leichte sein; jedenfalls bin ich aber von der Richtigkeit meiner Beobachtungen überzeugt, einmal, weil ich in 4 Fällen gleichartige Befunde erheben konnte, dann aber auch mit Rücksicht auf den durch die diätetische Behandlung erreichten Erfolg.

Nachstehend berichte ich über diese Fälle:

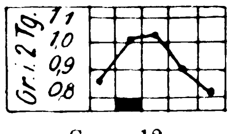
Beobachtung 7. Fr. Eisf., Nr. 19/1912. 36jähr. Frau. Klinische Diagnose: Chronische Gelenkerkrankung (subacuter Gelenkrheumatismus?). Zweimal in der Jugend an Gelenkrheumatismus erkrankt. Jetzt seit ca. 40 Tagen zunehmende Schmerzen, Verdickungen und Versteifungen in den Fussgelenken, später in Knie-, Schulter- und Ellbogengelenken. Status: Schwächliche, aber nicht kachektische Frau. Atypische Schwellung der Fuss-, Knie- und Handgelenke. Keine Rötung, keine Knochendeformierung; nur ganz geringe Steigerung der Körpertemperatur. Alte Mitralinsufficienz. Antirheumatische Therapie (14 Tage) ohne Erfolg. Der Purinstoffwechselversuch (cf. Curve) ergibt eine normale Höhe der endogenen Harnsäurecurve,



Curve 11.

dagegen eine deutliche Retention und Verschleppung der exogenen Harnsäure (über 6 Tage). Besonders auffallend war eine wesentliche Zunahme der Beschwerden in fast allen befallenen Gelenken innerhalb der zweiten Periode (der Verfütterung von 10 g hefenucleinsaurem Natrium), die ca. 5 Tage, d. i. fast während der ganzen Zeit der Verschleppung anhielt. Wesentliche Besserung nach purinfreier Diät.

Beobachtung 8. E. L., Nr. 7673/1913. 46jähr. Frau. Klinische Diagnose: Arthritis urica. Als Kind Masern. Im 28. Lebensjahr zum ersten Mal Schmerzen in den Füssen, besonders im rechten Grosszehgelenk. Diese Anfälle wiederholten sich öfters, bis im 44. Lebensjahr Schmerzen in Fingern, Hand-, Ellbogen- und Kniegelenke hinzutreten. Periode regelmässig. Status: Mittelgrosse, kräftige Frau. Innere Organe ohne nachweisbare krankhafte Veränderungen. Wassermann negativ. Sämtliche Fingergelenke, beide Hand-, Knie- und vor allem das linke Ellbogengelenk sind deformiert, stark versteift, auf Druck und bei Bewegung schmerzhaft. Andeutung von Heberdenschen Knoten; keine Tophi; Schwellung und Verdickung der Sehnenscheiden und Schleimbeutel. Im Röntgenbild starke Atrophie der Handknochen; vielfach Laounen in den Carpalknochen; Gelenkteil von Radius und Ulna erweicht; Auflagerungen am Processus styloideus ulnae; Knie wolkig getrübt (Professor Levy-Dorn). Der Purinstoffwechselversuch (cf. nachstehende Curve) ergibt einen normalen Stand

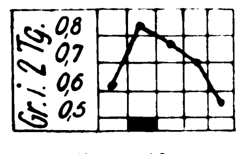


Curve 12.

der endogenen Harnsäurecurve, dagegen eine wesentliche Retention und Verschleppung der Ausscheidung der exogenen Harnsäure. Der Gipfel der Curve entspricht der der Purinzulage folgenden Periode. Purinfreie Diät und Diathermie ergeben eine gute Besserung.



Beobachtung 9. O. Str., Nr. 1752/1913. 44jähr. Mann. Klinische Diagnose: Subacute Gelenkerkrankung (Arthritis urica?). Bis zur jetzigen Beobachtung ca. 10mal in klinischer Behandlung wegen Rheumatismus. Jetzige Beschwerden Anschwellung des rechten Fusses und des rechten Daumens. Status: Mittelgrosser Mann in leidlich gutem Ernährungszustande. Innere Organe frei von schwereren Veränderungen. Die grosse Zehe des rechten Fusses leicht gerötet und geschwollen; jede Bewegung angeblich schmerzhaft. Im Röntgenbild Kopf des Metatarsus I an der Aussenseite etwas abgeflacht und rauh; kein bestimmtes Zeichen für Arthritis urica (Professor Levy-Dorn). Ueber den Purinstoffwechselversuch belehrt die nachstehende Curve. Die Ausscheidung der endogenen Harnsäure bewegt sich



Curve 13.

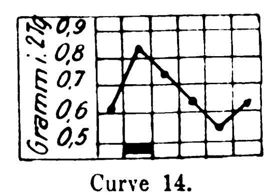
in normalen Grenzen, die der exogenen Harnsäure ist vermindert und über 6 Tage verschleppt.

Beobachtung 10. M. H., Nr. 3958/1911. 31jähr. Frau. Klinische Diagnose: Localisierte Erkrankung beider Kniegelenke mit Erguss und wesentlicher Kapselverdickung. Bisher nie ernstlich krank; seit $^1/_2$ Jahr zunehmende Schmerzen in beiden Knien beim Gehen und Stehen, Anschwellung der Gelenke; bald ausgesprochene Bewegungsbeschränkung. Familienanamnese ausser Belang. Status (am 11. 9. 11): Mittelkräftiges Mädchen in mässigem Ernährungszustande. Herz frei. In rechter Lunge alter ausgeheilter Spitzenherd (ohne Aenderung während 20monatiger Behandlung). Von sämtlichen Körpergelenken sind ausgesprochen nur die beiden Knie befallen (ältere geringfügige Versteifung der linken Hand). Die Contouren der Knie sind vollkommen verstrichen, leichte Ergüsse sind nachweisbar, die Kapsel zeigt eine sehr deutliche teigige Verdickung, besonders im Bereich der oberen Recessus; hier deutliches Knirschen. Die Bewegung ist activ stark, passiv weniger behindert. Die Körpertemperatur erreicht gelegentlich die Höhe von 37,2—37,3°. Wassermannsche Reaction im Blut negativ (2mal). Der Kalkstoffwechsel zeigt normale Verhältnisse. Die Röntgenuntersuchung ergibt am 9. 11. 11: Rechtes Knie: Patella etwas abgehoben. Im Gelenk leichte wolkige Trübung; Knochenveränderungen nicht erkennbar; am 1. 7. 12 in beiden Gelenken diffuse Trübung; über dem Condylus externus femoris rechts vorn ein etwa erbsengrosser Schatten (Professor Levy-Dorn). Im Verlauf von Monaten erzielen antirheumatische Behandlung, Radiumkataphoresebäder, Radiumtrinkcur, Fibrolysin[1]), Biersche Stauung, Massage, Fangopackungen, Heissluft- und Dampfbehandlung, Schwammdruckverbände teils gar keine, teils nur vorübergehende geringfügige Besserung. Nach 15monatiger Behandlung war ein durchgreifender Erfolg noch nicht erzielt, aber auch noch keinerlei ätiologisches Moment gewonnen. Ein jetzt ausgeführter Purinstoffwechselversuch ergab eine normale Höhe der endogenen Harnsäurecurve, dagegen eine ausgesprochen deutliche Retention der exogenen Harnsäure, sowie eine verschleppte Ausscheidung derselben

1) Bemerkenswert war die Wirkung des Fibrolysins in diesem Falle. Nachdem die ersten vier Spritzen ohne jede Störung gut vertragen wurden, erhob sich jedesmal innerhalb 3—6 Stunden nach den nächsten Injectionen, auch bei Reduction der Dosis auf $^1/_{10}$, die Körpertemperatur in spitzer Zacke bis auf 40° und höher (bei 78 weiteren Injectionen). Eine Schädigung wurde niemals beobachtet; eher schien die Bewegungsfähigkeit der Knie sich etwas zu bessern und der Schmerz nachzulassen.



über 4 Tage. Eine 64 Tage durchgeführte strenge purinfreie Ernährung, sowie lange fortgesetzte Behandlung mit Diathermie zeitigte einen Erfolg, der unter Berücksichti-



Curve 14.

gung der langen Dauer der Erkrankung und der fast völligen Erfolglosigkeit jeder anderen Therapie innerhalb eines Zeitraumes von 15 Monaten als ein relativ guter zu bezeichnen ist. Patientin vermag bereits wieder auf beiden Beinen zu stehen und mit Unterstützung — allerdings bei gebeugten Knien — einige Schritte zu gehen. Eine erneute Röntgenuntersuchung am 19. 5. 13 ergab: Links einzelne Auflagerungen auf Patella und Gelenkfläche des Femur; rechts Patella oben arrodiert; Gelenk erscheint wolkig getrübt.

Von besonderem Interesse war in diesem Falle noch das wiederholte Auftreten von Thrombosen der beiderseitigen Venae saphenae im Verlauf der Erkrankung. Nach Brugsch[1]) entstehen dieselben auf dem Boden einer Phlebitis, die ihrerseits wieder von einer auf uratischer Entzündung beruhenden Periphlebitis ihren Ausgang nimmt.

Wie soll man nun derartige Fälle beurteilen? Sind sie noch der echten Gicht zuzuzählen, oder ist eine solche auszuschliessen, etwa weil die Ausscheidung der endogenen Harnsäure völlig normal ist? Sicherlich besteht der Satz Lüthjes, „die endogene Harnsäurecurve liegt beim Gichtiker ausserhalb des Gichtanfalls abnorm tief", in diesem positiven Sinne durchaus zu Recht; doch erinnere ich hier an die bereits mitgeteilte Erfahrungstatsache, dass zwar der Nachweis einer verminderten bzw. verlangsamten Ausscheidung der endo- und exogenen Harnsäure für das Vorliegen einer gichtischen Erkrankung absolut beweisend ist, dass aber ein normaler Ablauf des Purinstoffwechsels keinesfalls gegen die Diagnose Gicht verwertet werden darf. Was nun den von mir wiederholt erhobenen Befund einer normalen endogenen Harnsäureausscheidung bei gleichzeitigem Nachweis einer verminderten und verschleppten Ausscheidung der exogenen Harnsäure in Fällen von chronischen Gelenkleiden angeht, so möchte ich gerade mit Rücksicht auf diese letztgenannte Erfahrung glauben, dass wir hier sichere Zeichen einer Purinstoffwechselstörung vor Augen haben. Ich neige der Auffassung zu, dass wir es in derartigen Krankheitsfällen mit einer verminderten Toleranz des Organismus gegen Harnsäurebildner zu tun haben, derart, dass der Stoffwechsel dem endogenen Harnsäureabbau noch gewachsen ist, dass er aber die exogene Harnsäure, sobald die Zufuhr deren Producenten die wesentlich erniedrigte Toleranzgrenze überschreitet, retiniert und verschleppt ausscheidet. Zur Stütze dieser Auffassung möchte ich an die Beobachtungen von Noordens erinnern, der feststellte, dass die Intensität der Abweichung der Hexogenen arnsäurecurve bei den verschiedenen

1) Brugsch in Kraus und Brugsch, Specielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. 1913.

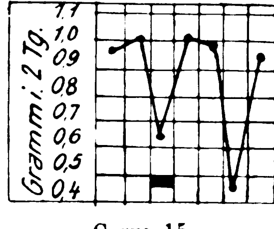
Kranken entsprechend der Schwere der Stoffwechselstörung und der augenblicklichen Belastung des Organismus mit Harnsäurebildnern eine sehr verschiedene ist; er fand, dass z. B. ein bestimmter Gichtiker bei einer Zulage von 200 g Fleisch die exogen entstandene Harnsäure noch prompt ausschied wie ein Gesunder, dass dagegen derselbe Kranke bei einer Verfütterung von 300—400 g Fleisch eine verschleppte und erniedrigte Curve zeigte.

Wir müssen also annehmen, dass es schon gewisse quantitative Abstufungen in der Toleranz gegen zugeführte Harnsäurebildner gibt; und es will mir scheinen, als ob diese geringfügigen Störungen schon als die ersten Vorstufen einer gichtischen Erkrankung aufgefasst werden dürften.

Eine Anzahl dieser Fälle stellen unter dem Bilde einer polyarticulären jugendlichen Erkrankung die eventuellen Vorläufer einer späteren typischen Gicht dar [Friedrich Müller[1])]. Nach Strangeways (citiert nach Müller) werden Purinstoffwechselstörungen in milderer Form häufig gerade bei jenen chronisch verlaufenden Fällen sogenannter rheumatoider Arthritis der Frau beobachtet, deren Differentialdiagnose von den anderen nicht uratischen chronischen Gelenkerkrankungen so grosse Schwierigkeiten darbietet; die geringfügige Störung des Harnsäurestoffwechsels führt unter diesen Umständen nur zu schwächeren chronischen Reizzuständen der Gelenke, wobei die Entzündungserscheinungen milder sind und die proliferierenden Processe mehr in den Vordergrund treten.

Ein weiterer Fall verdient auf Grund des höchst seltsamen Ablaufs des Purinstoffwechsels aus der Reihe der übrigen Beobachtungen hervorgehoben zu werden:

Beobachtung 11. Cl. R., Nr. 1295/1912. 36jähr. Mädchen. Klinische Diagnose: Arthritis urica, Purpura haemorrhagica, Quinckesches Oedem (?). Seit etwa einem Jahr, angeblich nach einer Paratyphusinfection, Schwere in den Gliedern mit Kopfdruck und Schmerzen im rechten Knie. Vor $^3/_4$ Jahr Gallenblasenerkrankung (Stein?). Vor 6 Monaten der linke kleine Finger von der Kuppe bis zum Mittelglied blaurot und schmerzhaft, später die gleichen Veränderungen in der rechten grossen Zehe. Seit $^1/_4$ Jahr am rechten Bein zahllose, kleine, punktförmige Hautblutungen, die zur Zeit der Aufnahme auch beide Unterarme völlig bedecken. In letzter Zeit wiederholt am Halse und in den Supraclaviculargruben ödematöse, in wenigen Stunden regelmässig zurückgehende Anschwellungen der Haut, die eventuell



Curve 15.

als Quinckesches Oedem anzusprechen sind. Menstruation regelmässig. 5 Geschwister der Kranken sind an Diabetes gestorben. Status: Kräftige Patientin in

1) Friedrich Müller, Differentiation of the diseases included under chronic Arthritis. XVII. Intern. Congr. of Med. London 1913.



gutem Ernährungszustande. An inneren Organen keine krankhaften Veränderungen nachweisbar. Leber, Gallenblase zurzeit ohne Absonderheit. Am rechten Bein, sowie an beiden Unterarmen zahlreiche punktförmige, rote Blutfleckchen. Im rechten Knie ist ein geringer Erguss sowie Knirschen bei activer und passiver Bewegung nachweisbar. Handgelenke und Grosszehe zurzeit ohne nachweisbare Veränderungen. Der Purinstoffwechselversuch ergibt das in vorstehender Curve skizzierte recht auffallende Resultat. Irrtümer in der Anstellung des Versuches sind ausgeschlossen, da die Patientin, eine recht verständige Schwester unseres Krankenhauses, es mit der Behandlung ihres Leidens und mit der Diät äusserst ernst nahm und dazu unter dauernder Controlle stand.

Ich bin geneigt, diesen Fall als eine Combination von harnsaurer Diathese und Gicht aufzufassen, so paradox eine solche Zusammenstellung auch klingen mag. Für eine Diathese spricht der dauernd abnorm hohe Wert der endogenen Harnsäurecurve (0,95—1 g pro Periode); dass aber dabei die Toleranz des Organismus gegen Harnsäurebildner im Sinne einer Gicht gesunken ist, zeigt die Fortführung des Versuches, indem auf Zufuhr von 10 g hefenucleinsaurem Natrium nicht nur nicht eine vermehrte Ausscheidung, sondern sogar eine äusserst starke Retention von Harnsäure in Erscheinung tritt[1]). Wie in den drei erstbeschriebenen, vollkommen ähnlichen Beobachtungen (cf. S. 412—414) glaube ich auch hier diesen auffallenden Befund so erklären zu können, dass die plötzliche Zufuhr eines relativ grossen Harnsäurebildners infolge der Ueberschreitung der erniedrigten Toleranzgrenze zunächst wieder shockweise die Ausscheidung der diesmal anormal reichlich ausgeschiedenen endogenen Harnsäure (Diathese) verhindert und dass sich dieser Vorgang, als nach 6 Tagen noch nichts von der wohl teilweise noch überschüssigen exogenen Harnsäure ausgeschieden war, noch einmal wiederholt hat.

Dass wir mit der Auffassung dieses Falles als Purinstoffwechselstörung auf dem richtigen Wege waren, zeigte der Umstand, dass eine mehr als 6 Monate fortgesetzte purinarme Ernährung die gesamten Beschwerden völlig zum Schwinden brachte. Vor allem sind die Hautblutungen und das localisierte Oedem seit Verfütterung der purinarmen Diät nicht mehr zum Ausbruch gekommen.

Gesetzt den Fall, dass meine Auffassung derartiger Versuchsergebnisse sich als richtig erweisen wird, so hiesse es doch der Beurteilung Gewalt antun, wenn man ohne weiteres die gefundene Stoffwechselstörung als ätiologisches Moment für die gesamten Krankheitssymptome hinstellen wollte. Weit eher scheint mir die Anschauung berechtigt, die ich bereits kurz angedeutet habe und an anderer Stelle noch weiter vertreten werde, dass der verminderte Abbau der Harnsäurebildner neben den übrigen beschriebenen Störungen in irgend einer Weise lediglich ein Symptom in dem grossen Krankheitsbilde der gestörten inneren Secretion darstellt. Dieser Auffassung gibt schon His Ausdruck, wenn er sagt, dass bei der echten Gicht ausser der Harnsäure noch andere Noxen wirksam sind,

1) Ich möchte betonen, dass derartige Beobachtungen durchaus nicht zu den Seltenheiten gehören; dass wir ihnen vielmehr, bei einem allerdings grossen Material, wiederholt begegneten.



und dass die Purinstoffwechselschädigung nur einen Teil des gichtischen Symptomencomplexes ausmacht.

So viel über meine Beobachtungen bei der Gicht. Es gibt nun eine ganze Reihe von Krankheiten und Krankheitssymptomen, die von altersher — sei es vom hereditären Gesichtspunkt oder als Begleitsymptom der Gicht — mit dieser in irgend einen Zusammenhang gebracht worden sind. So kehren in der Anamnese zahlreicher Gichtiker immer die Angaben wieder, dass Eltern, Geschwister oder der Kranke selbst an Gallensteinen, Migräne, Fettsucht, Diabetes usw. gelitten haben. Besonders in der französischen Literatur wird dieser Veranlagung „Arthritisme" besondere Bedeutung beigelegt (Diathèse arthritique bzw. oligotrophique; Verlangsamung des Stoffwechsels). Von anderen wird über die auffallende Häufigkeit bemerkenswerter Complicationen berichtet, die sich besonders in der Haut localisieren sollen. Hauteruptionen der verschiedensten Art, Psoriasis, Urticaria, pruriginöses Ekzem, Psoriasis linguae, Hautjucken, Herpes sind beobachtet[1]). Es sei hier auch auf die Beobachtung Umbers verwiesen, dass der acute Gichtanfall in der Haut sich localisieren kann, wo sich dann circumscripte Rötung, Schwellung und intensiver Schmerz bemerkbar machen. Auch echtes Asthma bronchiale ist in gewissen Zusammenhang mit der Gicht gebracht worden (Umber). Zudem sei bemerkt, dass Ebstein (zitiert nach Umber) über hartnäckige Obstipation und hämorrhoidale Beschwerden als Complication der Gicht berichtet. Erst in letzter Zeit veröffentlichte Croftan[2]) 3 Fälle von Migräne, bei denen der endogene Harnsäurewert niedriger als normal, die Ausscheidung der exogenen Harnsäure verlangsamt und verringert war (bei zwei weiteren Fällen gesteigerte Harnsäureausscheidung im Anfall). Bisher waren es meist wohl nur die empirische Erfahrung des gleichzeitigen Vorkommens einer dieser Erkrankungen mit Gicht oder die Tatsache, dass bei vielen Gichtikern immer wieder die gleichen Angaben betreffs Familiendisposition oder persönlicher Anamnese wiederkehren, die diese Auffassung eines solchen Zusammenhanges stützen; sichere Unterlagen für die Annahme derartiger Beziehungen fehlen aber noch vollkommen. Dementsprechend betont Umber noch in der Auflage seines Lehrbuches von 1909, dass, wenn auch mehrfach der Versuch unternommen wurde, die Neigung Gichtischer zu Ekzemen, Psoriasis, Hautjucken, Furunculose zahlenmässig auf Grund der Anamnese und des klinischen Befundes darzutun, doch jede Spur eines Beweises für die specifisch gichtische Natur derartiger Störungen fehle.

Ich habe deshalb bei einer grösseren Zahl von Kranken, die an obigen Krankheitsformen litten, mein Augenmerk auf den Purinstoffwechsel und dessen Störungen gerichtet, und in letzter Zeit vor allem solche

1) So schreibt Auspitz schon 1883 in v. Ziemssens Handbuch, Bd. 9, 1. Hälfte: Man ist stets darüber einig gewesen und ist es auch heute, dass die sogenannten acuten Exantheme, ferner die verschiedenen Hautaffectionen bei Typhus, Syphilis usw., Blutergüsse in die Haut und das subcutane Gewebe, Ekzeme u. dergl. bei Diabetes, Gicht, Rheumatismus usw. als Erkrankungen des Stoffwechsels aufzufassen sind.

2) Croftan, Interstate med. journ. 1912. No. 19. p. 21. Referat: Centralbl. f. d. ges. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 3. S. 29.



Fälle zur Untersuchung herangezogen, die gar keine oder nur geringfügige Symptome einer begleitenden Gelenkerkrankung aufwiesen. Vor allem wurden untersucht Fälle von Hauterkrankungen: Purpura haemorrhagica, Quinckesches Oedem, Erythema nodosum, Psoriasis; Fälle von Asthma bronchiale juvenile, Fälle von Colitis mucosa bzw. membranacea.

Ich möchte von vorneherein aufs schärfste betonen, dass ich keineswegs auf dem Standpunkte stehe, dass alle Fälle dieser genannten Krankheitsformen nun unbedingt in irgend einer Weise eine Störung des Purinstoffwechsels aufweisen müssten — ich beobachtete selbst zahlreiche Fälle mit völlig normalem Abbau der Purinsubstanzen —. Auch soll in keinerlei Weise a priori die ätiologische Fragestellung als gelöst betrachtet werden. Meine Aufgabe soll es nur sein, an der Hand eines relativ grossen Materials über diese bisher noch sehr ungeklärten Verhältnisse zu berichten und so zu möglichst zahlreichen Nachuntersuchungen den Anstoss zu geben.

Ich brauche wohl kaum zu erwähnen, dass Fälle, die durch acute Gelenkerscheinungen, Fieber, Mitbeteiligung des Herzens den Eindruck einer rheumatischen Erkrankung (Peliosis, Erythema nodosum) machten, überhaupt nicht berücksichtigt wurden; auch die übrigen Beobachtungen über Asthma, Colitis mucosa usw. erfolgten erst, wenn durch eingehende Untersuchung das Vorliegen bisher anerkannter ätiologischer Momente ausgeschaltet werden konnte.

Wenn ich nun mit der Besprechung der Hauterkrankungen beginne, so mögen zunächst zwei Beobachtungen Erwähnung finden, die ich in anderem Zusammenhange bereits weiter vorn besprochen habe.

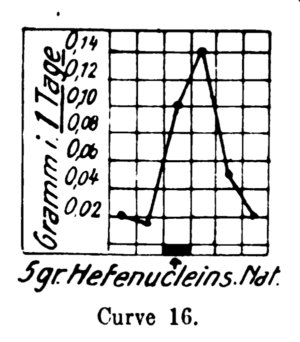
Beobachtung 12. Fr. Sp., Nr. 5474/1911, 56jähr. Frau. Klinische Diagnose: Arthritis urica, Erythema nodosum (genauere Angaben vgl. S. 416). Zwei Tage nach einem Purinstoffwechselversuch (Verfütterung von 10 g hefenucleinsaurem Natrium), der eine starke Erniedrigung in der endogenen Harnsäurecurve (etwa 0,3 g in zwei Tagen) sowie eine deutliche Retention und Verschleppung in der exogenen ergab, kam es zur Eruption schmerzhafter, knötchenförmiger blaurote Infiltrate in der Haut beider Unterschenkel und Vorderarme (typisches Erythema nodosum).

Beobachtung 13. Cl. R., Nr. 1295/1912, 36 jähr. Mädchen. Klinische Diagnose: Arthritis urica, Purpura haemorrhagica, Quinkesches Oedem (genauere Angaben vgl. S. 423). Im Verlauf einer typischen Gicht (Anfall im Grosszehgelenk) kommt es zum wiederholten Auftreten ödematöser, in wenigen Stunden regelmässig zurückgehender Hautanschwellungen im Bereich des Halses und der Supraclaviculargruben. Die gleiche Patientin bietet die Symptome einer typischen Purpura haemorrhagica in der Haut des rechten Beines und beider Unterarme, die unter langdurchgeführter purinfreier Diät, ebenso wie das flüchtige Oedem, bisher bereits seit einem Jahre nicht mehr in Erscheinung getreten ist. Der Purinstoffwechselversuch zeigte neben einer leichten harnsauren Diathese eine Störung besonders für die Ausscheidung der exogenen Harnsäure (zweimalige Depression unter die anormal hohe Individualconstante für endogene Harnsäure).

Eine Reihe weiterer Fälle folgen, die teils in ausserordentlicher Klarheit das Zusammentreffen eine Purinstoffwechselstörung mit den in Frage stehenden Krankheitsbildern zeigen.



Beobachtung 14. Fr. Go., Nr. 9732/1910, 2294/1911 (zweimal), 21 jähr. Mann. Klinische Diagnose: Chronische Gelenkerkrankung. Erythema nodosum. Die Eltern des Kranken sind gesund. Vor zwei Jahren „Gelenkrheumatismus“. Pat. bemerkte damals Schmerzen in beiden Kniegelenken, sowie das Auftreten eines „Ausschlages“ an den Beinen: stecknadelkopfgrosse und grössere rote Stellen, teils isoliert, teils zusammenfliessend. Mit Abschwellen der Knie verschwand auch damals der „Ausschlag“ wieder. In der Zwischenzeit wiederholten sich Gelenkschwellungen und „Ausschlag“ öfter; letzterer griff, zuletzt in Knötchenform, auf Gesicht und Arme über. Dreimalige längerdauernde klinische Beobachtung. Status: Blass aussehender junger Mensch von mittlerem Ernährungszustande. Herz, Nieren und Lungen frei. Magen: Motilität und Secretion normal. Nervensystem: Reflexe vorhanden; leichter Exophthalmus; Stellwag, Moebius negativ, Graefe positiv. Zur Zeit der jeweilig stärksten Ausbreitung des Erythems bestehen an beiden Beinen, Armen und am Stamm zahlreiche stecknadelkopf- bis kirschgrosse, zum Teil isolierte, zum Teil confluierende, leicht erhabene, auf Druck nicht verschwindende schmerzhafte rotblaue Flecken und knötchenförmige Verdickungen (Infiltrate). An verschiedenen Stellen Kratzeffekte und blutende Durchbrüche der Haut. Gleichzeitig finden sich schmerzhafte Schwellungen der Ellbogen-, Knie- und Fussgelenke. Kein Fieber. Purinstoffwechselversuch vgl. die folgende Curve (die Harnsäure wurde in diesem Falle im 1 × 24 stündigem Urin bestimmt). Die



Curve 16.

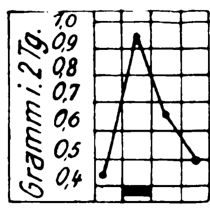
Curve der endogenen Harnsäure verläuft ausserordentlich niedrig (0,02 g gegen 0,3 bis 0,5 g beim Gesunden[1]); die exogene Harnsäure wird sehr stark retiniert und über 3 Tage verschleppt ausgeschieden. Dementsprechend brachte eine schon relativ kurze Zeit verfütterte purinfreie Diät stets einen vollen Erfolg: Das Erythem verschwand schnell und völlig, die Gelenkbeschwerden gingen zurück. Der Purinstoffwechselversuch wurde wiederholt angestellt und ergab stets übereinstimmende Resultate. Eine solche Controlle brachte die Probe aufs Exempel: nach längerer purinfreier Ernährung wurden an Stelle von 5 g hefenucleinsaurem Natrium 245 g Thymus zugeführt (2,425 g Harnsäure); am nächsten und zweitnächsten Tage kam es zur Eruption eines starken Erythema nodosum fast über den ganzen Körper sowie zu einer ausgesprochenen Exacerbation der Gelenkbeschwerden. In der anfallsfreien Zeit waren keinerlei Veränderungen an den Gelenken nachweisbar.

Beobachtung 15. H. M., Nr. 5139/1911. 27 jähr. Frau. Klinische Diagnose: Erythema nodosum. Die Mutter der Pat. leidet an Gallensteinen, der Vater an Fettsucht. Selbst bisher nie ernstlich krank. Seit einigen Tagen Schmerzen in beiden Füssen und Knien; gleichzeitig Auftreten schmerzhafter Knoten an

1) Pollak (Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 88, S. 224) bezeichnet einen von ihm beobachteten Wert von 0,061 g für die tägliche endogene Harnsäureausscheidung als äusserst selten und abnorm tief.



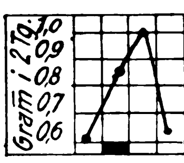
beiden Unterschenkeln sowie an den unteren Abschnitten der Oberschenkel. Status: Mittelgrosses, gut genährtes Mädchen. Herz ohne krankhafte Veränderungen. Die Knie- und Fussgelenke zeigen nur ganz geringe Verstreichung der Conturen; active und passive Bewegung schmerzhaft. An den unteren Teilen der Unter- und Oberschenkel verstreute blaurotgefärbte druckempfindliche knötchenförmige Infiltrate der Subcutis. Nur 3 mal geringfügige Steigerung der Körpertemperatur. Für acuten Gelenkrheumatismus keine Anhaltspunkte; dazu versagt eine antirheumatische Kur vollkommen. Der Purinstoffwechselversuch ergab nachstehendes Resultat: Tiefstand der



Curve 17.

endogenen Harnsäurecurve (0,43 resp. 0,5 g in zwei Tagen); die Ausscheidung der exogenen Harnsäure ist vermindert und über vier Tage verschleppt. Eine relativ kurze Zeit durchgeführte purinfreie Ernährung brachte die Knoten bald zum Abblassen und Verschwinden.

Beobachtung 16. M. Bo., Nr. 7817/1911, 29 jähr. Frau. Klinische Diagnose: Functionelle Neurose; Erythema nodosum. In Anamnese und Status ausgesprochene Symptome einer schweren functionellen Neurose: Fliegende Röte des Gesichts, Mittellappen der Thyreoidea deutlich vergrössert, ausgesprochene Lymphocytose (29 pCt.), geringe Eosinophilie (3 pCt.). An beiden Unterschenkeln zahlreiche knötchenförmige, auf Druck nur wenig schmerzhafte rotblaue Erhebungen in der Haut. Kein Fieber; Gelenke frei. Der Purinstoffwechselversuch zeigt eine normale endogene Harnsäurecurve, während die Ausscheidung der exogenen Harnsäure

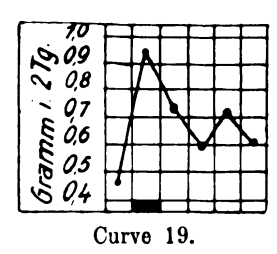


Curve 18.

vermindert und über vier Tage verschleppt ist (Maximum erst am dritten und vierten Tage nach Verfütterung des hefenucleinsauren Natriums).

Beobachtung 17. M. H., Nr. 5075/1912. 23jähr. Frau. Klinische Diagnose: Psoriasis; Asthma bronchiale juvenile. Familienanamnese ohne Belang. Die in letzter Zeit an Intensität zunehmenden Asthmaanfälle sollen seit dem 12. Lebensjahre in geringerem Grade bestehen, bereits mit der Pubertätsentwicklung aber deutlich an Zahl und Stärke gewonnen haben. Bisher hat das Asthma jeder Therapie getrotzt. Ebenfalls seit der Pubertät besteht eine flechtenartige Erkrankung am Halse und an den Extremitäten, die auch durch Behandlung zumeist höchstens geringfügig beeinflussbar war. Status: Wenig kräftige, frühzeitig gealterte Patientin in mässigem Ernährungszustande. Volumen pulmonum auctum. Starke typische asthmatische Anfälle, die durch Ruhe und Narcotica nur wenig beeinflusst werden. An der Vorderseite des Halses, an den Streckseiten der Ellbogen und Knie psoriasisartige Efflorescenzen, die stark schuppen und etwas jucken. Wie früher, ist auch jetzt eine Salbenbehandlung der Hauterkrankung (nur an den Armen ausgeführt) ohne Erfolg.

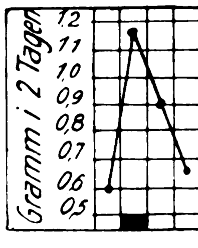
Mit Verlauf der ersten Tage purinfreier Ernährung beginnt eine äusserst schnelle Abheilung der psoriasisartigen Erkrankung, sowie eine wesentliche Besserung der asthmatischen Beschwerden. Nach 22tägiger Zufuhr purinfreier Nahrung sind die Hautefflorescenzen vollkommen abgeheilt. Der Purinstoffwechselversuch zeigt eine gering-



Curve 19.

fügige Depression der endogenen Harnsäurecurve (0,46—0,59 g in 2 Tagen) sowie eine verminderte und stark verschleppte Ausscheidung der exogenen Harnsäure. Patientin ist von dem guten Einfluss der Diät auf ihr Leiden derart überzeugt, dass sie nach den bisherigen Misserfolgen der medicamentösen Therapie um genaue Unterweisungen bittet, um zu Hause ihre Diät danach einrichten zu können.

Beobachtung 18. Fr. Fr., Nr. 7150/1911. 28jähr. Frau. Klinische Diagnose: **Multiple Sklerose; Purpura haemorrhagica.** Es bestehen die Symptome einer multiplen Sklerose: Abblassung der temporalen Hälfte des linken Sehnerven, Fehlen des rechten Bauchdeckenreflexes, leichter Spasmus beider Beine, beiderseitiger Babinsky. Wassermann negativ. Etwa drei Wochen nach Aufnahme ins Krankenhaus kommt es am linken Bein zur Eruption zahlreicher anfangs hochroter kleiner Blutflecken, die ohne stärkere Schmerzen und ohne Fieber langsam eine blaugrüne Farbe annehmen und dann unter purinfreier Ernährung bald und völlig verschwinden. Gelenke stets frei. Der Purinstoffwechselversuch ergab bei normalem Stande der

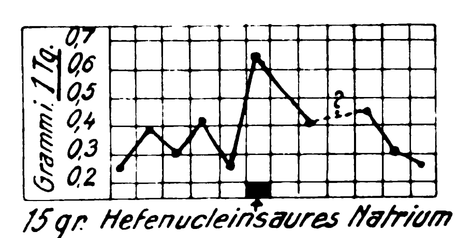


Curve 20.

endogenen Harnsäurecurve (an der untersten zulässigen Grenze) eine über 4 Tage verschleppte Ausscheidung der exogenen Harnsäure. — Bemerkenswert an diesem Falle ist noch eine deutliche Störung nach Art des Hyperthyreoidismus: leichte Vergrösserung der Thyreoidea, etwas weite Lidspalte, alimentäre Glykosurie e saccharo (bei 120 g 3,2 g), geringfügige Lymphocytose (25 pCt.). Nach Eintreten einer wesentlichen Remission der multiplen Sklerose entzog sich Patientin der weiteren Beobachtung.

Protokolle über Stoffwechselversuche an ähnlichen Fällen habe ich bis auf eins in der bisherigen Literatur nicht gefunden; es ist mir daher leider ein Vergleich nicht möglich. Dieser eine Fall stammt aus der Beobachtungsreihe von Hösslin und Kato (l. c.). Eine 52jährige Patientin bietet die Symptome eines leichten subchronischen Gelenkrheumatismus in beiden Schultergelenken; gleichzeitig finden sich an beiden Unterarmen, dem linken Zeigefinger, den Unterschenkeln, ebenso

am linken Oberschenkel und den Nates in der Subcutis derbe, dicke, bis walnussgrosse, zum Teil confluierende Infiltrate (Erythema nodosum). Der Stoffwechselversuch ergab das nachstehende Resultat. Nach Auf-



Curve 21.

fassung von H. u. K. ist die Harnsäureausscheidung der Hauptsache nach in drei Tagen beendet; die folgenden Werte seien ziemlich sicher durch die nicht ganz zuverlässige Nahrungsaufnahme beeinflusst. In meinen Beobachtungen dürfte eine solche eigenmächtige Beeinflussung des Stoffwechsels seitens des Patienten kaum möglich gewesen sein. Auch will es mir scheinen, als ob meine Fälle auch aus weiteren folgenden Gründen noch recht beweisend wären:

1. In drei der vier Fälle von Erythema nodosum war neben der Retention und Verschleppung der exogenen Harnsäure gleichzeitig eine deutliche Störung der Ausscheidung der endogenen Harnsäure nachweisbar; einmal wurde sogar der ausserordentlich niedrige Wert von 0,02 g als Individualconstante beobachtet; ein Wert, der noch weit hinter dem bisher niedrigsten von Pollak beobachteten (0,061) zurücksteht. Aber auch der vierte Fall scheint der Beobachtung wert, trotzdem hier die endogene Harnsäurecurve in normaler Höhe verläuft. Es findet sich dagegen eine deutliche Störung in der Ausscheidung der exogenen Harnsäure, und zwar derart, dass der Curvengipfel erst innerhalb der auf die Verfütterung von hefenucleinsaurem Natrium folgenden zweitägigen Periode erreicht wird. Als ausserordentlich wichtig will es mir erscheinen, dass es zweimal durch Zufuhr eines relativ grossen Harnsäurebildners gelang, ein typisches Erythema nodosum experimentell zu erzeugen.

2. In zwei Fällen von Purpura haemorrhagica (einmal combiniert mit Quinkeschem Oedem) ergab der Purinstoffwechselversuch eine deutliche Störung der exogenen Harnsäureausscheidung.

3. In einem Fall von hartnäckiger Psoriasis, die durch diätetische Behandlung schnell und ergiebig bekämpft werden konnte, zeigte der Stoffwechselversuch eine leichte Depression im endogenen, eine Retention und verschleppte Ausscheidung im exogenen Stoffwechsel.

Ich möchte nicht verfehlen, an dieser Stelle auf die Beobachtungen Salomons[1]) hinzuweisen, der durch Darreichung einer eiweissarmen Kost (die nach seinem Bericht auch als sehr purinarm bezeichnet werden kann) eine eklatante Wirkung bei Urticaria erzielte. Salomon stellt sich auf den Standpunkt, dass die Urticaria entweder der Ausdruck einer Antikörperbildung auf das Eindringen artfremden Eiweisses oder die

1) Salomon, Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 35.



Folge von Schädigungen durch im Darm entstehende Basen (Ergamin) ist; eine Auffassung, die auch nach meiner Meinung sicher für einen Teil der Fälle zu Recht besteht.

Leider kamen weitere uncomplicierte Fälle dieser Art, die eine einwandsfreie Beurteilung gestatteten, nicht in meine Behandlung. Um wenigstens einen wenn auch sicher nicht vollgültigen Anhaltspunkt für die Häufigkeit der Vergesellschaftung einer der obigen Hautaffectionen mit einer nachweisbaren Störung des Purinstoffwechsels zu geben, möchte ich mitteilen, dass in der gleichen Zeit ca. 10 weitere Fälle von Erythema nodosum, Purpura haemorrhagica, Peliosis rheumatica usw. in Beobachtung standen, bei denen entweder schon die eindeutigen Begleitsymptome einen infectiösen Process vermuten liessen oder der angestellte Stoffwechselversuch einen völlig normalen Abbau der Purinkörper ergab. Ich betone nochmals, dass die Untersuchungen stets erst nach Ablauf des acuten Stadiums an fieberfreien Tagen unter Vermeidung der Zeiten der Menstruation bei strengster Bettruhe und Ausschaltung sämtlicher Medicamente vorgenommen wurden.

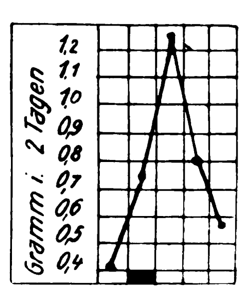
Hiermit verlasse ich das Gebiet der Hauterkrankungen und gehe zur Besprechung mehrerer Fälle von Asthma bronchiale juvenile bzw. Colitis muco-membranacea über.

Beobachtung 19. M. H. Nr. 5075/1912. 23jähr. Mädchen. Klinische Diagnose: Asthma bronchiale juvenile; Psoriasis (vgl. S. 428). Bei einem jungen Mädchen, bei dem seit dem 12. Lebensjahre, vor allem aber seit Einsetzen der Pubertät, schwere asthmatische Anfälle in grosser Zahl auftreten, ergibt der Purinstoffwechselversuch eine geringfügige Depression der endogenen Harnsäurecurve (0,46—0,59 g) sowie eine verminderte und stark verschleppte Ausscheidung der exogenen Harnsäure. Nach Verfütterung purinfreier Nahrung deutliche Besserung der Beschwerden.

Beobachtung 20. A. Sch. Nr. 7414/1912. 33jährige Frau. Klinische Diagnose: Asthma bronchale juvenile; Volumen pulmonum auctum. Patientin soll angeblich kurz nach der Geburt, im 7. sowie im 14. Lebensjahr zur Zeit des Auftretens der ersten Menstruation, eine allgemeine Psoriasis gehabt haben. Von dieser Zeit der einsetzenden Periode, die meist regelmässig und gleich kräftig verlief, machten sich in kurzen Intervallen starke Anfälle von Luftmangel und Asthma bemerkbar, die die Kranke wiederholt in privatärztliche und klinische Behandlung führten. In letzter Zeit mehren sich die Anfälle in unangenehmer Weise, vor allem vor und während der Menstruation. Letzte Periode vor 8 Tagen; im Anschluss daran eine Reihe schwerer Anfälle. Eltern gesund. Status: Mittelkräftiges Mädchen in geringem Ernährungszustande. Gesicht leicht cyanotisch; Thorax fassförmig; ziemlich starke Zuhilfenahme der Auxiliarmuskeln beim Atmen. Tiefstand der unteren Lungengrenzen, mittelstarkes Emphysem. Täglich 1 bis 2 schwere asthmatische Anfälle von etwa $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden Dauer, die unter grösseren Morphiumdosen und bei dauernder Ruhelage an Intensität und Zahl langsam verlieren. Der Purinstoffwechselversuch ergibt höchst interessante Resultate (vgl. die folgende Curve): Recht auffallend war zunächst das völlige Schwinden der asthmatischen Anfälle in der 5tägigen Vorperiode purinfreier Ernährung (in den 7 vorherigen Tagen waren 7 zeitweilig sehr schwere Anfälle zu verzeichnen). Die endogene Harnsäurecurve steht relativ tief (0,41—0,58 g in 2 Tagen); die Ausscheidung der exogenen Harnsäure ist deutlich verschleppt und zwar in solchem Grade, dass der hohe Gipfel der Ausscheidungscurve erst in die Nachperiode fällt. Diese Verschleppung scheint nun die Ursache einer höchst interessanten Tatsache zu sein: Am zweiten Tage der Verfütterung des hefenucleinsauren Natriums (10 g) sowie am nächstfolgenden Tage kommt



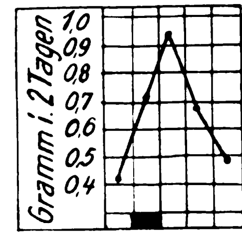
je ein starker asthmatischer Anfall zur Beobachtung, während innerhalb weiterer 14 Tage purinfreier Ernährung die Patientin sich eines ausgezeichneten Wohlbefindens erfreute. Nun erfolgten wieder 4 schwere



Curve 22.

Anfälle, die mit dem Eintritt der Periode zusammenfallen [Harnsäureretention im prämenstruellen Depressionsstadium (?) (cf. S. 419)]. Auch diese Patientin erkannte den guten Erfolg der diätetischen Behandlung in hohem Grade an und bat ebenfalls um eingehende Belehrung zwecks selbständiger Herrichtung einer geeigneten Kost.

Beobachtung 21. M. G. Nr. 1947/1910. 23jähr. Mädchen. Klinische Diagnose: Asthma bronchiale juvenile; Colitis muco-membranosa (Eosinophilie). Mit 5 und 7 Jahren Lungenentzündung; mit 11 Jahren „Lungenkatarrh". Seit dieser Zeit ereignen sich täglich 3—4 mehr oder weniger schwere Anfälle von Luftmangel, die mit zunehmendem Alter an Intensität und Zahl dauernd zunehmen. Die Menstruation setzte mit 16 Jahren zum erstenmal für drei Tage ein, erfolgte dann aber stets nur in grossen Zwischenräumen. Ihr Beginn kündigte sich jedesmal durch stärkere und häufigere Asthmaanfälle an. Seit 26 Monaten ist die Periode völlig ausgeblieben; seit dieser Zeit sind die Anfälle wesentlich stärker. Seit 9 Jahren dauernd in Krankenhausbehandlung, seit 3 Jahren in unserer Anstalt. Am 21. September 1912 setzte ohne irgend welche vorausgegangene nachweisbare Schädigung eine starke hämorrhagische Nephritis und Pyelitis mit hohem Fieber ein, die etwa zwei Monate anhielten. In dieser ganzen Zeit von Anfang Oktober bis Ende Dezember 1912 ereignete sich kein einziger nennenswerter Asthmaanfall, während sonst innerhalb der letzten 9 Jahre nicht mal ein anfallsfreier Tag beobachtet werden konnte. Seit Januar 1913 erleidet die Kranke täglich wieder 6—8 Anfälle. Status: Sehr schmächtiges Mädchen in geringem Ernährungszustande. Volumen pulmonum auctum. Herztöne rein. Geringer Exophthalmus; Glanzauge; Vergrösserung des rechten und mittleren Lappens der Thyreoidea; Blutbild: 65 pCt. Leukocyten, 22 pCt. Lymphocyten, 14 pCt. eosinophile Leukocyten. Uterus klein, retroflektiert, Ovarien nicht palpabel. Ausgesprochene Colitis spastica mucosa. In der Darmspülflüssigkeit grosse Mengen eosinophiler Leukocyten. Der Purinstoffwechselversuch ergab



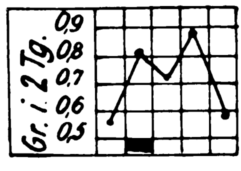
Curve 23.

vorstehendes Resultat: Tiefstand der endogenen, deutliche Verschleppung über sechs Tage in der exogenen Harnsäurecurve (Curvengipfel in der ersten Nachperiode).



Die letzte Beobachtung betrifft, ähnlich der vorstehenden, einen reinen Fall von Colitis spastica mucosa.

Beobachtung 22. M. L., Nr. 4284/1911. 18jähr. Mädchen. Klinische Diagnose: Asthenia universalis; Colitis muco-membranacea (Eosinophilie); linksseitiger abgeheilter Spitzenherd. Seit 2 Jahren Schmerzen im Leib, die sich namentlich im linken Hypogastrium lokalisieren. Status: Grazil gebautes Mädchen in mässigem Ernährungszustande. Ueber der linken Lungenspitze verschärftes Exspirium. Tremor palpebrarum, linguae et manuum; Dermatographie; leichte Vergrösserung des rechten Lappens der Thyreoidea; geringfügige Lymphocytose (26 pCt.); Senkung beider Nieren; Colon ascendens, transversum und descendens als dünne Stränge palpabel. Im Spülwasser des Darmes nach Kotentleerung grosse Mengen zähen Schleims, in dem zahlreiche eosinophile Zellen nachweisbar sind. Alimentäre Glykosurie e saccharo (2,6 g : 100 g) und ex amylo (1,68 g : 100 g); Blutzuckergehalt nüchtern 0,079. Purinstoffwechselversuch: Die Curve der endogenen Harnsäure steht an



Curve 24.

der untersten Grenze des Normalen (0,56—0,57 g in 2 Tagen); die exogene Harnsäure wird langsamer und deutlich (über 6 Tage) verschleppt ausgeschieden. Der Gipfel der Harnsäurecurve liegt in der zweiten auf die Verfütterung des hefenucleinsauren Natriums folgenden zweitägigen Periode.

Zweifellos haben wir es auch in den vier zuletzt beschriebenen Beobachtungen mit ausgesprochenen Störungen des Purinstoffwechsels zu tun.

In allen drei Fällen von Asthma bronchiale juvenile verläuft die endogene Harnsäurecurve abnorm tief oder an der unteren Grenze des Normalen. Dazu erfolgt die Ausscheidung der exogenen Harnsäure deutlich verspätet. In zwei Fällen erreicht die Curve den Gipfel erst in der ersten Nachperiode; im dritten ereignet sich die bemerkenswerte Beobachtung, dass am zweiten Tage der Verfütterung des hefenucleinsauren Natriums (10 g) sowie am nächstfolgenden Tage je ein starker asthmatischer Anfall einsetzt, während die Kranke in einer 5tägigen Vor- und 14tägigen Nachperiode bei purinfreier Ernährung eines ausgezeichneten Wohlbefindens sich erfreute. Die drei beschriebenen Krankheitsfälle sind die einzigsten dieser Art, die in meine Beobachtung kamen.

Auch die Beobachtungen bei dem einen Fall von Colitis mucomembranacea wollen mir recht eindeutig erscheinen: Die Curve der endogenen Harnsäure verläuft an der unteren Grenze des Normalen; die exogene Harnsäure wird abnorm langsam und über 6 Tage verschleppt ausgeschieden (deutliche Verschiebung des Curvengipfels). In mehreren anderen Fällen gleicher Krankheitsform konnte keinerlei Störung des Purinstoffwechsels beobachtet werden; allerdings bot auch keiner derselben so ausgeprägt die Symptome des eosinophilen Schleimkatarrhs des Colon bzw. der Störung der inneren Sekretion wie der beschriebene.

Die exsudative Diathese verdient noch an dieser Stelle eine eingehende Erwähnung. Die häufige Vergesellschaftung von Milchschorf und Ekzemen



(hauptsächlich im Kindesalter) mit meist später auftretenden Erscheinungen wie Asthma bronchiale, Enteritis membranacea und Anschwellen des lymphoiden Gewebes infolge von Reizzuständen in den Schleimhäuten der oberen Luftwege sowie die dauernde Eosinophilie im Blute solcher Individuen weisen, wie schon Stoerk und Horak[1]) betont haben, auf einen engen Zusammenhang bzw. eine gemeinsame Grundlage derartiger Krankheitsformen hin. Eine schöne Bestätigung in dieser Richtung bringen die Untersuchungen Kerns[2]), der bei 6 Kindern mit exsudativer Diathese in einer der meinigen ähnlichen Versuchsanordnung eine verschleppte, mehrere Tage dauernde Ausfuhr der Harnsäure beobachtete. Mit Recht glaubt K. sich zu dem Schluss berechtigt, dass durch die Auffindung dieser Tatsache die Vermutung einer Zusammengehörigkeit von exsudativer Diathese und Gicht nähergerückt ist.

Zusammenfassung.

Werfen wir nochmals einen Rückblick über die mitgeteilten Beobachtungen, so können wir feststellen:

1. Die typische Gicht charakterisiert sich durch den bekannten eigentümlichen Ablauf des Purinstoffwechsels (Tiefstand der endogenen Harnsäurecurve, verringerte und verschleppte Ausscheidung der exogenen Harnsäure).

2. In drei (bzw. vier) Fällen typischer Gicht wurde eine weitere auffallende Störung des Purinstoffwechsels beobachtet, nämlich ein Abfall der endogenen Harnsäurecurve unter die Individualconstante in der Periode der Belastung des Organismus mit 10 g hefenucleinsaurem Natrium (conträres Depressionsstadium).

3. Mehrere klinisch nicht ganz eindeutige atypische Fälle von Gicht (mit Schmerzattacken im Grosszehgelenk, Tophi, Sehnenscheiden- bzw. Schleimhautverdickungen, mehr oder weniger typischem Röntgenbild) zeigten eine weniger deutliche Störung des Purinstoffwechsels, insofern, als die endogene Harnsäurecurve in normaler Höhe (manchmal allerdings auch abnorm tief) verlief, während die Ausscheidung der exogenen Harnsäure einen atypischen Verlauf nahm (Retention und verschleppte Ausscheidung). Der gleiche Befund konnte bei mehreren Kranken erhoben werden, die ein Symptomenbild darboten, das in einzelnen Fällen sogar als isolierte Gelenkerkrankung (Verdacht auf Tuberculose?) aufzufassen war. In einem dieser Fälle wurde eine deutliche Zunahme sämtlicher Beschwerden nach Einnahme von 10 g hefenucleinsaurem Natrium beobachtet.

4. Ein Fall von Gicht + Purpura haemorrhagica + Quinkeschem Oedem (?) wurde im Stoffwechselversuch als eine Combination von harnsaurer Diathese und Gicht erkannt.

1) Zur Klinik des Lymphatismus. Berlin 1913. Urban u. Schwarzenberg.

2) Jahrb. f. Kinderheilk. 1913. Bd. 78. H. 2. S. 141.



5. Vier Fälle von Erythema nodosum boten deutliche Störungen des Purinstoffwechsels dar; in zwei derselben mit **gleichzeitiger** Störung im endogenen **und** exogenen Stoffwechsel gelang es durch Verfütterung von 10 g hefenucleinsaurem Natrium bzw. 245 g Thymus eine neue typische Erythemeruption experimentell zu erzeugen.

6. In zwei Fällen von Purpura haemorrhagica ergab der Purinstoffwechselversuch eine deutliche Störung der exogenen Harnsäureausscheidung; desgleichen in einem Fall von Psoriasis (günstige Beeinflussung durch diätetische Therapie).

7. In Fällen von Migräne kann eine Störung des endo- und exogenen Purinstoffwechsels beobachtet werden (Croftan).

8. In drei Fällen von Asthma bronchiale juvenile verläuft die endogene Harnsäurecurve abnorm tief oder an der Grenze des Normalen; daneben erfolgt die Ausscheidung der exogenen Harnsäure deutlich verspätet (2mal Verschiebung des Curvengipfels in die erste zweitägige Nachperiode). Im dritten Falle kommt es am zweiten Tage der purinhaltigen Zulage sowie am nächstfolgenden Tage zur Entwicklung je eines starken Asthmaanfalles innerhalb einer anfallsfreien purinfreien fünftägigen Vor- und 14tägigen Nachperiode.

9. In einem Falle von Colitis muco-membranacea zeigte sich eine Störung des endogenen und exogenen Stoffwechsels (Curvengipfel in der zweiten zweitägigen Nachperiode).

10. In Fällen von exsudativer Diathese kann beim Kind eine Störung des Purinstoffwechsels beobachtet werden (Kern).

11. Die Mehrzahl der beschriebenen Fälle (mit Ausnahme der reinen gichtischen Erkrankungen) boten mehr oder weniger deutliche Symptome einer Störung der inneren Sekretion (Exophthalmus, Graefe, Moebius, Stellwag, Thyreoideavergrösserung, relative Lymphocytose, Eosinophilie, alimentäre Glykosurie, Menstruationsanomalien).

12. Die Frage, ob in obigen Fällen die Purinstoffwechselstörung nur symptomatisch oder eventuell pathognomonisch ist, wird durch vorstehende Untersuchungen nicht gelöst.

XVIII.

Aus der I. inneren Abteilung (Prof. L. Kuttner) und dem chemischen Institut (Prof. W. Löb) des Rudolf Virchow-Krankenhauses, Berlin.

Zur Frage der Stoffwechselerkrankungen.

II. Mitteilung:

Kalkstoffwechseluntersuchungen bei chronischen deformierenden Gelenkerkrankungen.

Von

Dr. **Alfred Lindemann,**
Assistenzarzt der I. inneren Abteilung des städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses.

Untersuchungen über den Kalkstoffwechsel des Menschen begegnen in letzter Zeit einem zunehmenden Interesse bei Klinikern und Physiologen. Die Pathogenese der Rachitis geht auf diesem Wege der Klärung entgegen; die Kenntnis des Zusammenhanges der Spasmophilie mit Störungen im Kalkhaushalt eröffnet der Therapie neue Bahnen; die Behandlung der Arteriosklerose durch Kalkentziehung, die Förderung der Phagocytose, die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Kalksalze, die eventuelle Decalcification des Organismus bei Tuberulcose wird discutiert. Aber nur wenige Autoren haben sich bisher mit derartigen Stoffwechseluntersuchungen beschäftigt bei Fällen chronischer Arthritis; einer Krankheit, bei der die Veränderungen im An- und Abbau des Knochens — und damit des Kalkes — in Form der Knochendeformierungen uns tagtäglich vor Augen treten. Die nachfolgenden Beobachtungen beziehen sich auf Untersuchungen bei derartigen Krankheitsfällen und stellen somit gewissermassen den Abschluss der seinerzeit von Hirschberg[1]) aus unserer Abteilung gebrachten Publication dar.

Es dürfte selbstverständlich sein, dass der wachsende jugendliche Organismus eines wesentlichen Teils des zugeführten Nahrungskalkes zum Aufbau des knöchernen Skeletts bedarf; dass somit beim Kinde eine Gegenüberstellung von Ein- und Ausfuhr ein Minus zu ungunsten der letzteren zeigen muss. Anders stehen die Verhältnisse beim normalen vollentwickelten Organismus. Hier ist zwar die Knochenentwicklung im grossen und ganzen beendet, aber bei der Vielseitigkeit seiner Aufgaben im menschlichen Körper nimmt das Calcium auch jetzt noch in der Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels eine ganz hervorragende Stelle ein. Nach Emmerich und Loew[2]) ist der Kalk von grosser Bedeutung für die Herztätigkeit, für die Function der Zellkerne, der drüsigen Organe, des Nervensystems; dazu erhöht er die Phagocytose und die natürliche Resistenz gegen gewisse Infectionskrankheiten (Tuberculose, Milz, Rotlauf).

1) Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 46.

2) Emmerich und Loew, Ueber die Wirkung der Kalksalze bei Gesunden und Kranken. München 1913.



Auch jetzt wird also dem menschlichen Organismus immer noch eine reichlich zu bemessende Menge Calcium zugeführt werden müssen, die auf Grund der Untersuchungen einer ganzen Reihe von Autoren (Bertram, v. Bunge, Oberndörffer usw.) auf täglich 560 bis 3300 mg CaO angegeben worden ist. Allgemein bindende Schlüsse auf die etwaige Höhe eines menschlichen täglichen Kalkbedürfnisses des Erwachsenen darf man aber aus den Untersuchungsresultaten der genannten Autoren nicht ziehen, weil fast jeder derselben unter anderen Bedingungen und auch mit einer verschieden zusammengesetzten Diät gearbeitet hat. Einschlägige Berechnungen in dieser Richtung bringen auch Emmerich und Loew, die in der Tagesration des deutschen Soldaten einen Kalkgehalt von 519 mg feststellten. Wenn die genannten Autoren die auf diese Weise täglich zugeführte Kalkmenge als um etwa 50 pCt. zu niedrig bezeichnen und deswegen eine Herabminderung der körperlichen und geistigen Fähigkeiten unserer Soldaten befürchten, so will es mir doch scheinen, als ob die Leistungsfähigkeit unseres Heeres uns eines anderen belehre und recht eindringlich vor einer solchen schematischen Fixierung eines sogenannten menschlichen Kalkbedürfnisses warne. Zu berücksichtigen dürfte allerdings dabei sein, dass mancher Soldat unseres Heeres sich nicht auf die Zufuhr der ihm zustehenden Ration (750 g Brot, 150 g Fleisch, 125 g Kartoffel, Reis, Erbsen) beschränkt, sondern aus eigener Tasche sich Zulagen verschafft, die aber anderen ebenso leistungsfähigen Kameraden nicht zugängig sind. Das eine lehren diese Beobachtungen: jedenfalls sind wir über das äusserste Maximum und Minimum der täglich wünschenswerten Kalkzufuhr orientiert; ein Ueberschreiten der Grenzen bietet aber für den gesunden Organismus weder Vor- noch Nachteile, denn stets wird der überflüssige Kalk ohne Schädigungen, nach anfänglicher Retention, grösstenteils mit dem Kot wieder ausgeschieden [Voorhoeve[1])]. Ich möchte mich für den menschlichen Organismus dahin aussprechen — was Kochmann und Petzsch[2]) im Tierversuch bereits experimentell festgelegt haben —, dass es nicht möglich ist, ohne weiteres eine bestimmte tägliche minimale Kalkmenge als notwendig für die Aufrechterhaltung des Kalkgleichgewichtes aufzustellen. Ihre Höhe ist vielmehr je nach der Zusammensetzung und Art der täglichen Nahrungszufuhr sehr verschieden. Nicht von einem täglichen Kalkbedürfnis des menschlichen Organismus, sondern höchstens von einem Kalkoptimum bei Zufuhr einer bestimmten Nahrung kann also die Rede sein; und es schwanken daher auch die Werte für dieses Optimum in weiten Grenzen (cf. die Tabellen weiter unten).

Im grossen und ganzen scheint mir überhaupt die Frage nach der Höhe des menschlichen Kalkbedürfnisses an Wichtigkeit weit zurückzustehen hinter derjenigen, wie sich der Kalkumsatz regelt, d. h. ob sich bezüglich des Verhältnisses von Gesamteinfuhr und Ausfuhr gewisse stehende Regeln ergeben; ob etwa der Organismus sich in ein Kalkgleichgewicht einstellt. Um hierüber ein Urteil zu gewinnen, ist es nötig,

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. 110.
2) Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 32. S. 10 u. 27.



den normalen Ablauf des Kalkstoffwechsels in seinen Einzelheiten zu verfolgen.

Als Ausscheidungsorgane für den Kalk kommen im gesunden Organismus vor allem die Nieren und der Darm in betracht. Im Inhalt des letzteren finden sich naturgemäss auch die mit dem Speichel, dem Magensaft, der Galle, dem Pankreassecret abgesonderten Kalkmengen. Zahlreiche Untersuchungen haben nun gezeigt, dass die Resorption des Nahrungskalkes im Anfangsteil des Dünndarms vor sich geht [Raudnitz[1]) u. a. m.], während die Wiederausscheidung vor allem durch den Dickdarm und die Nieren stattfindet. Eine schwer zu lösende, für unsere Untersuchungen aber auch weniger interessierende Frage ist dabei die, wieviel von dem im Darminhalt auffindbaren Kalk den unresorbierten Nahrungsstoffen entstammt und wieviel davon nach anfänglichem Uebertritt in den Kreislauf durch Secretion in den Dickdarm zurückgelangt ist, nachdem er im Organismus die ihm zustehenden Functionen erfüllt hat. Wichtiger für die Beurteilung der Kalkstoffwechselpathologie ist dagegen die Erkenntnis, in welchem Verhältnis die Ausscheidung des resorbierten Kalkes durch Niere und Dickdarm vor sich geht; vor allem deswegen, weil zahlreiche Berichte in der Literatur vorliegen über Untersuchungen, in denen nur die Werte für den Urinkalk festgestellt und aus diesen allein unter Zugrundelegung gewisser Verhältniszahlen bindende Schlüsse auf die Gesamtausfuhr gezogen worden sind (Boekelmann und Staal, Sendtner, Strauss u. a. m.). Jedenfalls muss man auf Grund der Ergebnisse der neueren Untersuchungen von der Normierung eines bestimmten Verhältnisses zwischen Harn- und Kotkalk absehen, da dasselbe recht schwankend sein kann, je nachdem im Ueber- oder Mindermass gewisse Factoren zur Geltung kommen, die hemmend oder fördernd in den Kalkstoffwechsel der Versuchsperson eingreifen: Ruhe und Bewegung (Hoppe-Seyler, Kochmann und Petzsch l. c.), anormale Darmtätigkeit, die Grösse der täglichen Wasserzufuhr, grössere Schwankungen des Körpergewichts [Lewin[2])], die Geschlechtsfunctionen (Spermaverlust, Menstruation, Gravidität, Lactation; Voorhoeve l. c.) beeinflussen den Kalkumsatz des Gesunden in mehr oder weniger deutlichem Masse; die Zusammensetzung der täglichen Nahrung [Kaufmann und Mohr[3]), Biernacki[4]) u. a. m.], die verschiedene Bindung des zugeführten CaO an organische oder anorganische Substanzen [Oeri[5])], der Gehalt der Nahrungsmittel an Phosphorsäure [Fürth[6])] und an erdigen Wässern [Hans Horst Meyer[7])], die Zufuhr von Medicamenten (Salzsäure, Milchsäure, Chinasäure) [Hudler[8])], die Grösse der Salzsäureabscheidung der

1) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1893. Bd. 31. S. 343.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1905. H. 6. S. 218.

3) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1902. Bd. 74. S. 140.

4) Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels. 1909. Nr. 12 u. 13.

5) Zeitschr. f. klin. Med. 1909. Bd. 67. S. 288.

6) Probleme d. physiolog. u. patholog. Chemie. Leipzig 1912.

7) Zeitschr. f. Balneologie. 1910—11. 3. Jg. S. 409.

8) Ueber die Behandlung der Bechterew'schen Krankheit mit kalkarmer Diät. Inaug.-Dissert. Leipzig 1908.

Magenschleimhaut (Raudnitz l. c.) sowie die Reaction des Urins [Oberndörffer[1])] bleiben nicht ohne Wirkung auf die Resorption bzw. den Ort der Wiederausscheidung des bereits resorbierten Kalks. Dazu greifen zahlreiche Krankheiten, wie Nephritis [von Noorden und Ritter[2]), Dennstedt und Rumpf[3]), Brauneck[4])], Diabetes [Naunyn[5]), Gerhard und Schlesinger[6]), Magnus-Levy[7])], Calcarurie (Voorhoeve l. c.), Phosphaturie [Sendtner[8]), Boekelmann und Staal[9])], Colitis [Soetbeer[10]), Tobler[11])] störend ein in die Verteilung des Kalkes auf Urin und Kot. Alles in allem kann man wohl sagen, dass der grösste Teil des Calciums vom gesunden Organismus stets durch den Darm ausgeschieden wird; der kleinere Teil tritt als lösliches Kalksalz durch die Nieren in den Urin über (nach von Noorden 3,9—28,9 pCt.). Diese Ueberlegungen zeigen, dass wir uns bei der Anstellung eines Kalkstoffwechselversuches niemals allein auf die Bestimmung des Urinkalks beschränken dürfen, sondern dass in jedem Fall gleichzeitig eine quantitative Untersuchung des Kotes erfolgen muss. Sehr lehrreich wird diese Forderung illustriert durch die in meinen Tabellen in einer besonderen Rubrik gegebene Gegenüberstellung des procentuellen Verhältnisses des Urinkalks zum CaO-Gehalt der Nahrung in normalen und pathologischen Fällen.

Soll man also zur Aufstellung der Behauptung eines sogenannten Kalkstoffwechselgleichgewichts berechtigt sein, so muss es gelingen, bei Individuen mit normalem Stoffwechsel — sofern nicht eine allzu reichliche Menge Kalk verfüttert wird — die Gesamtheit des zugeführten CaO im exacten Stoffwechselversuch wieder im Urin und Kot aufzufinden. Unberechtigt will mir der Vorwurf erscheinen, der immer wieder gegen Stoffwechseluntersuchungen dieser Art erhoben wird: dass man nämlich sich nur auf die Controlle einer einzigen Substanz beschränke, deren Umsatz im Stoffwechsel durch so zahlreiche Factoren und andere Stoffe beeinflusst wird. Für Stoffwechseluntersuchungen über den Gesamtnahrungsumsatz sind derartige Vorwürfe sicher berechtigt, da hier die eine Substanz die andere unter gewissen Bedingungen zu vertreten vermag; für meine Beobachtungen, in denen es lediglich darauf ankommt, die per os zugeführte CaO-Menge wieder in den Excreten (ohne Rücksicht auf ihre Verteilung auf Urin und Kot) nachzuweisen, sind sie hinfällig.

Ich lasse nun die leider nur sehr spärlichen Aufzeichnungen aus der Literatur über derartige Untersuchungen an Gesunden folgen. Bemerken will ich, dass ich — entsprechend der vorn von mir geäusserten

1) Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 41. S. 1068.
2) Zeitschr. f. klin. Med. 1891. 19. Suppl. S. 197.
3) Ebenda. 1906. Bd. 58. S. 84.
4) Mitteil. a. d. Würzburger med. Klin. 1886. 2.
5) Nothnagel. 1898. S. 198.
6) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1899. Bd. 42. S. 83.
7) Ebenda. 1899. Bd. 42. S. 149.
8) Münchener med. Wochenschr. 1888. Nr. 40.
9) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1907. Bd. 56. S. 260.
10) Jahrbuch f. Kinderheilkunde. 1901. 54. 1.
11) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1904. Bd. 52. S. 116.

Annahme eines täglichen Kalkoptimums bei bestimmter Nahrung, welches sich in Grenzen zwischen etwa 500 und 3000 mg CaO bewegt und dessen Ueberschreiten unbedingt zu einer eventuell vorübergehenden Retention führt — von einer Wiedergabe solcher Protokolle absehe, aus denen augenscheinlich ist, dass lediglich eine zu grosse CaO-Zufuhr (über 3000 mg pro Tag) zu der beobachteten Retention geführt hat (z. B. bei Voorhoeve, Bertram, Herxheimer, Offringa, Boekelmann und Staal u. a. m.)

Tabelle I. **Untersuchungen am Gesunden.**

Autor	Versuchsdauer in Tagen	Zufuhr an CaO während des ganzen Versuchs	Zufuhr an CaO pro Tag	CaO-Ausfuhr im Urin pro Versuch	CaO-Ausfuhr pCt. des aufgenommenen CaO	CaO-Ausfuhr im Kot pro Versuch	Totalausfuhr im ganzen Versuch	Bilanz pro Versuch	Bilanz pro Tag	pCt.-Verhältn. d. Bilanz zur Einfuhr	Bemerk[illegible]
Bertram[1]) . . .	3	1155[2])	385	500	43,3	698	1198	− 43	− 14	3,7	
Derselbe	3	1155	385	285	24,9	875	1160	− 5	− 1,65	0,43	täglich 40 g [illegible] saur. Kal[illegible]
Herxheimer[3]) .	3	3450	1150	?	?	?	3372	+ 78	+ 26	2,3	
Renvall[4])	32	51345	variier.	25847	50,3	22670	48517	+ 2828	+ 88,4	5,5	Auf CaO umgere[illegible]
Oberndörffer[5])	3	5540,64	1846,88	193,2	3,5	5378,1	5571,3	− 30,6	− 10,2	0,5	do.
Oeri[6])	5	13400	2680	950	7,1	12950	13900	− 500	−100	3,7	Oeri rechnet m[illegible] lässig. Fehl[illegible] 10 pCt. bei [illegible] Bestimmung [illegible]
Offringer[7]) . . .	11	29583,4	2689,4	3334,8	11,6	24984,4	28319,2	+ 1264,2	+115	4,3	Auf CaO umger[illegible] Rechenfehler [illegible] ringas.
Voorhoeve[8]) . .	3	6849	2283	728,02	10,6	6127,4	6855,42	− 6,42	− 2,14	0,09	

Die Einstellung in ein Kalkstoffgleichgewicht findet sich weiter noch in zwei Untersuchungen an Tuberculösen bei Ott[9]). Auch Boekelmann und Staal (l. c.) beobachteten in einem Versuche an einer 37 jährigen Patientin mit multipler Sklerose die Tendenz zum Ca-Gleichgewicht. Die ausgedehnten Untersuchungen von Birkner und Berg[10]) sowie von Krone[11]) sind für unsere Zwecke nicht heranzuziehen, weil bei den ersteren der grosse erstrebte Gewichtsverlust die Beurteilung der Resultate trübt und der letztere seine Versuche nur an Kranken oder bei künstlich durch Senna bzw. Calomel in der normalen Verdauungstätigkeit gestörten Menschen anstellte.

Was nun die Beobachtungen der einzelnen Autoren angeht, so ist zu denselben folgendes zu bemerken:

Die Untersuchungen Bertrams erscheinen gegen jeden Einwand gesichert.

1) Zeitschr. f. Biologie. 1878. Bd. 14. S. 335.
2) Alle Gewichte sind in Milligramm angegeben.
3) Berliner klin. Wochenschr. 1897. Nr. 20. S. 423.
4) Skandinav. Arch. f. Physiol. 1904. Bd. 16. S. 94.
5) Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 41. S. 1068.
6) Zeitschr. f. klin. Med. 1909. Nr. 67. S. 288.
7) Inaug.-Diss. Groningen 1911.
8) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. 110.
9) Arch. f. klin. Med. 1901. Bd. 70. S. 582.
10) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 77. H. 5 u. 6.
11) Centralbl. f. innere Med. 1912. Jahrg. 33. Nr. 24.



Die Werte für CaO-Ein- und -Ausfuhr im Versuch Herxheimers habe ich der Publication Voorhoeves entnommen und muss ich letzterem die Verantwortung für die Richtigkeit derselben überlassen; in der mir zugängigen Arbeit Herxheimers (l. c.) konnte ich die genannten Werte für die Bilanz nicht auffinden, auch schienen mir die Angaben für die CaO-Zufuhr nicht so präcise, wie Voorhoeve sie angibt.

Gegen die Untersuchungen Renvalls ist der Einwand Voorhoeves voll berechtigt, dass dieselben in höchst ungenauer Weise angestellt sind (keine Stuhlabgrenzung zwischen den 5—8 tägigen Einzelperioden, Gewichtsverlust von 7,8 Pfund in 22 Tagen, jugendliches Alter der Versuchsperson usw.). Wenn auch Renvall obendrein noch an einer Calcarurie leidet (mehr als 50 pCt. des Kalkes werden im Urin ausgeschieden), so will es mir aber doch immerhin noch als erlaubt erscheinen, dass man die in dem gesamten 32 tägigen Versuch gewonnenen Werte, für den eine Kotabgrenzung am Anfang und Ende stattgefunden hat, für eine Gegenüberstellung von Einfuhr und Gesamtausfuhr im Urin und Kot — aber auch nur für diese — verwerten darf. Störend für die Beurteilung bleibt allerdings immer der Umstand, dass im Laufe des Versuches die Menge des täglich zugeführten Kalks in relativ weiten Grenzen wechselt. Diese Tatsachen, vor allem aber wohl das jugendliche Alter, dürften die Retention von 5,5 pCt. bedingt haben.

Zu den Resultaten Oeris bemerkt dieser selbst, „die Bilanz zeigt ein geringes Deficit, das vielleicht mit der Abnahme des Körpergewichts in Zusammenhang steht. Auch in der Literatur finde ich öfter geringe Kalkverluste verzeichnet; allerdings sind dieselben einerseits fast durchweg kleiner und andererseits ist die Einfuhr wesentlich geringer als in unserem Fall". Mir scheinen die von Oeri als zulässig bezeichneten Fehler von 5—10 pCt. bei der CaO-Bestimmung im Urin als etwas weit begrenzt, so dass wohl hierin teilweise die Differenz begründet sein kann; auch ist die Milch bei einer täglichen Zufuhr von 1500 ccm mit einem CaO-Gehalt von nur 0,147 pCt. in Rechnung gestellt.

Die Kalkretention im Falle Offringa ist wohl dadurch bedingt, dass die tägliche CaO-Zufuhr sich mit 2689,4 mg der höchst zulässigen Grenze nähert, bei der der normale Mensch physiologischerweise einen Teil des zugeführten Kalks retiniert. Der von Voorhoeve nachgewiesene Rechenfehler ist Offringa tatsächlich unterlaufen: Die tägliche Bilanz ist, genau berechnet, mit 115 mg positiv (statt +26 nach Offringa und +116 nach Voorhoeve).

Voorhoeves Versuch ist einwandsfrei durchgeführt und ergibt brauchbare Resultate.

Auch aus diesen Protokollen kann man mit Sicherheit keine bestimmten Normen für die Höhe eines menschlichen Kalkbedürfnisses herauslesen. Deutlich erkenntlich ist dagegen die Tendenz des gesunden Organismus, sich auf ein Kalkstoffwechselgleichgewicht einzustellen, d. h. die Grösse der Ausfuhr nach der der Einfuhr zu regeln. Die teilweise recht grossen Differenzen in der Bilanz (bis 3,7 pCt.) beruhen wohl zum Teil auf den bereits erwähnten Momenten (Gewichtsverlust während



des Versuchs; eventuell zu niedrige Bewertung des Kalkgehalts einiger Nahrungsmittel, z. B. der Milch) oder auf unvermeidlichen Versuchsfehlern, die ich später bei Besprechung meiner eigenen Resultate genauer erörtern werde. Jedenfalls befinde ich mich aber im Einverständnis mit einer Anzahl von Voruntersuchern, wenn ich für gesunde, während der Zeit eines Kalkstoffwechselversuches gleichmässig ernährte Erwachsene bei nicht zu reichlicher Kalkzufuhr — als wahrscheinliches Optimum möchte ich die Menge von 1500—2000 mg bezeichnen — das Vorhandensein eines Kalkstoffwechselgleichgewichts voraussetze. Und weiterhin wird ein Vergleich der einzelnen Untersuchungsresultate meiner verschiedenen Versuchspersonen untereinander um so mehr berechtigt sein und um so beweisendere Schlüsse erlauben, solange die Nahrungszufuhr in jedem Versuch und die Bedingungen des letzteren vollkommen die gleichen sind. Ich habe deshalb als Grundlage meiner Versuche täglich zirka 1680 bis 1860 mg CaO bei möglichst gleichbleibender Nahrung und Bettruhe verfüttert und fand dementsprechend bei Individuen mit normalem Kalkstoffwechsel in wiederholten Versuchen die gesamte zugeführte Kalkmenge in den Excreten wieder.

So viel über die Verhältnisse im gesunden Organismus. Eine allerdings recht kleine Reihe von Untersuchungen [von Noorden u. Belgardt[1]), Hudler[2]), Hirschberg[3])] haben nun gezeigt, dass bei bestimmten Formen chronischer Gelenkerkrankungen, in denen es entweder zu einem pathologischen Anbau (Deformierungen, Spangenbildung usw.) oder Abbau von Knochensubstanz (Lacunenbildung?) kommt, der Kalkstoffwechsel in bestimmter Richtung gestört ist, sei es in Form einer Retention oder Mehrausschwemmung über die Einfuhr. Leider sind einige weitere Berichte der Literatur über Untersuchungen im gleichen Sinne für unsere Zwecke unbrauchbar, weil jeweilig ein wichtiger Factor ausser Acht gelassen ist, sei es, dass entweder die Bestimmung der mit der Nahrung zugeführten Calciummengen nicht in genügend genauer Weise vorgenommen ist [Rumpf[4])], oder lediglich die im Urin ausgeschiedenen Kalkmengen bestimmt wurden [Schüller[5])].

Werfen wir nun die Frage auf, ob man überhaupt berechtigt ist, aus einer solchen negativen oder positiven Kalkbilanz Schlüsse zu ziehen auf eventuelle Knochengewebseinschmelzung oder -neubildung im kranken Organismus, so möchte ich mit Nachdruck darauf hinweisen, dass kleine Differenzen zwischen Ein- und Ausfuhr überhaupt nicht zur Grundlage einer derartigen Beurteilung gemacht werden dürfen; diese müssen vielmehr mit Rücksicht auf die zahlreichen nicht zu umgehenden Versuchsfehler (tageweise verschiedener Gehalt der Milch an CaO, geringfügige Verluste bei Gewinnung resp. Abgrenzung der Excrete, zulässige Rechenfehler bei der Berechnung der nur in Stichproben angestellten Analysen usw.) übersehen werden. Betrachten wir von diesem Gesichtspunkte aus die

1) Berliner klin. Wochenschr. 1894. Nr. 10. S. 235.
2) Inaug.-Diss. Leipzig 1908.
3) Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 46.
4) Ebenda. 1897. S. 263.
5) Ebenda. 1900. Nr. 5ff.



in Tabelle I gegebenen Protokolle aus der Literatur über Stoffwechseluntersuchungen an Gesunden, so finden wir auch hier geringfügige Differenzen nach Plus und Minus; trotzdem trete ich der Mehrzahl der betreffenden Autoren bei, die diese Resultate als normale betrachten und annehmen, dass sich die betreffenden Versuchspersonen im Kalkstoffwechselgleichgewicht befunden haben. Auch meine weiter unten folgenden Beobachtungen an Patienten mit normalem Kalkstoffwechsel weisen derartige geringfügige Differenzen, wenn auch meist in kleinerem Masse, auf. Ich halte mich dementsprechend für berechtigt, derartige tägliche Abweichungen bis etwa 30 mg zur negativen oder positiven Seite (bis etwa 90 mg = 1,5 pCt. der Zufuhr in dreitägiger Periode) als Versuchsfehler irgendwelcher Art zu bezeichnen. Hiermit soll keinesfalls gesagt sein, dass diese geringen Differenzen zwischen Ein- und Ausfuhr im gegebenen Fall nicht bereits das erste Zeichen einer Stoffwechselstörung darstellen können; nur will es mir dünken, dass aus derartig geringen Abweichungen bei gerechter Würdigung unserer klinischen und chemischen Untersuchungstechnik keine bindenden Schlüsse erlaubt seien. Nicht unerwähnt will ich lassen, dass O. Cohnheim in seinem Lehrbuch[1]) der Meinung Ausdruck gibt, dass kurzdauernde Versuche der Gegenüberstellung von Kalkein- und -ausfuhr diagnostisch nicht besonders verwertbar seien, weil Kalk, Magnesia und Phosphorsäure vom menschlichen Organismus nur ganz langsam ausgeschieden würden. Demgegenüber möchte ich feststellen, dass ich einmal mich mit der Grösse der verfütterten Kalkmengen im Bereich derjenigen Werte hielt, bei deren Zufuhr der Mensch sich anerkanntermassen in ein Kalkgleichgewicht einstellt (vgl. Tabelle I), dass andererseits der Stoffwechselversuch stets über eine längere Zeit (3 resp. 6 Tage) ausgedehnt wurde und bei derartiger Anordnung fast stets gleichwertige Resultate ergab.

Die umstehende Tabelle II (cf. folgende Seite) enthält die bisher in der Literatur niedergelegten Protokolle über Kalkstoffwechselversuche in Fällen von chronischer Gelenkerkrankung.

Ueber die von von Noorden und Belgardt publicierten Fälle konnte ich ausser den in der Tabelle II beigebrachten Werten keine weiteren Angaben in der Literatur auffinden. v. Noorden stellte in seinem diesbezüglichen Vortrage[2]) eine weitere Publication über diese Beobachtungen in Form einer Inaugural-Dissertation Belgardts in Aussicht; ob eine solche erschienen ist, kann ich nicht entscheiden. Jedenfalls ist es mir trotz vieler Bemühungen nicht gelungen, dieselbe zu finden. Trotzdem wollte ich diese, wenn auch nur äusserst unvollständigen Protokolle nicht völlig übergehen, weil sie doch die erste Berichterstattung über die in Frage stehenden Untersuchungen darstellen.

Fall 4 und 5 (Hirschberg) stellen meiner Meinung nach einwandsfreie Fälle einer Kalkretention bei chronischem Gelenkrheumatismus dar. (Aufspeicherung von 11,2 pCt. bzw. 39 pCt. der zugeführten CaO-Mengen.)

1) Die Physiologie der Verdauung und Ernährung. 1908. S. 352.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 10. S. 235.



Tabelle II.

Laufende Nr.	Autor	Krankheit	Dauer des Versuchs in Tagen	Gesamtzufuhr an CaO	Zufuhr pro Tag	CaO-Ausfuhr im Urin	CaO-Ausfuhr pCt. des aufgenommenen CaO	CaO-Ausfuhr im Kot	Total-Ausfuhr	Bilanz pro Versuch	pCt.-Verhältnis der Bilanz zur [illegible]
1	v. Noorden und Belgardt	Arthritis deformans (Fall Z)	?	?	?	?	?	?	?	+ 1280[1] pro Tag	?
2	v. Noorden und Belgardt	Arthritis deformans (Fall L)	?	?	?	?	?	?	?	+ 750 pro Tag	?
3	v. Noorden und Belgardt	Subacut. Gelenkrheumatismus	?	?	?	?	?	?	?	— 420 pro Tag	[illegible]
4	Hirschberg	Chron. Gelenkrheumatismus (Frau R.)	3	5580[2])	1860	600	10	4300	4900	+ 680	[illegible]
5	Hirschberg	Chron. Gelenkrheumatismus (Fräulein B.)	3	4800	1600	180	3,75	2800	2980	+ 1820	[illegible]
6	Hirschberg	Chron. ankyl. Spondylitis (Morbus Bechterew) (Herr Sch.)	3	4800	1600	130	2	4700	4830	— 30	[illegible]
7	Hudler	Untersuchungen am gleichen Kranken zirka 3 Jahre früher	5	13250	2650	1785,2	13,5	6627,5	8412,7	+ 4837,3[3]	[illegible]
8	Hudler		12	11400	950	4055,9	35,5	10905,9	14961,8	— 3561,8	[illegible]
9	Hirschberg	Chron. ankyl. Spondylitis (Strümpell-Marie) (Frau W.)	3	5580[2])	1860	94	1,7	2600	2694	+ 2886	[illegible]
10	Hirschberg	Chron. Gelenkrheumatismus (Frau M.)	3	5580[2])	1860	500	9,0	4050	4550	+ 1030	[illegible]
11	Hirschberg	Chron. Gelenkrheumatismus (Frau K.)	3	4800	1600	1300	30	3100	4400	+ 400	[illegible]
12	Hirschberg[4])	Chron. Gicht (Herr G.)	3	5580[2])	1860	3500	62,5	4500	8000	— 2420	[illegible]
13	Hirschberg	Acute Gicht (Frau Sch.)	3	4800	1600	3100	64,5	2700	5800	— 1000	[illegible]

Besonders lehrreich sind die Beobachtungen 6, 7, 8 an einem Patienten mit Bechterewscher Krankheit. Im Jahre 1907 stellte Hudler bei Gelegenheit seiner Untersuchungen an diesem Kranken fest, dass in einer fünftägigen Periode bei täglicher Zufuhr von 2650 mg CaO insgesamt 4837,3 mg retiniert und in einer gleich darauffolgenden 12 tägigen Periode bei täglicher Zufuhr von 950 mg insgesamt 3561,8 mg CaO ausgeschwemmt wurden. Aus diesen Befunden ist nun aber keinesfalls der Schluss erlaubt, dass der in Frage stehende Patient an einer Störung des Kalkstoffwechsels leidet; vielmehr scheint mir hier ein grosser Irrtum in der Versuchsanordnung vorzuliegen, insofern als dem Kranken in der ersten fünftägigen Periode eine zu reichliche Menge CaO (2650 mg) zugeführt wurde, deren Ueberschuss dann, analog den Beobachtungen Voor-

1) Alle Gewichte sind in Milligramm angegeben.

2) In seiner Tabelle gibt Hirschberg 5,6 g, im ausführlichen Protokoll 5,58 g als CaO-Einfuhr an.

3) Die anderslautenden Zahlen Hudlers finden ihren Ursprung in einem Rechenfehler dieses Autors.

4) Für alle hier erwähnten Fälle Hirschbergs konnte aus der Grösse des Trockenkotes und dem pCt-Gehalt desselben an CaO die Kalkausscheidung im Kot berechnet werden. In Hirschbergs Tabelle folgen hier zwei Fälle, in denen dies mangels Angaben über die Grösse des Trockenkots nicht gelang; dieselben sind deswegen fortgelassen.



hoeves, nach anfänglicher Aufspeicherung bei Verfütterung eines wesentlich geringeren täglichen CaO-Quantums (950 mg) in der anschliessenden zweiten Periode fast ganz zur Ausscheidung kommt, sodass jetzt die Kalkbilanz negativ wird. Dass dieser Erklärungsversuch für die scheinbar widersprechenden Resultate der Hudlerschen Versuche auf richtiger Basis beruhen, zeigen die 3 Jahre später gewonnenen Untersuchungsergebnisse Hirschbergs am gleichen Patienten, der nur 1600 mg CaO täglich verfütterte. Bei dieser Versuchsanordnung schied der Kranke in dreitägiger Periode bei einer Gesamtzufuhr von 4800 mg CaO 4830 mg in Urin und Kot aus, sodass die Ausfuhr die Einfuhr sogar noch um 30 mg (= 0,63 pCt. der Gesamtzufuhr) überschreitet. Meiner Auffassung nach befindet sich demnach der in Frage stehende Patient im Kalkstoffwechselgleichgewicht, wobei ich die Differenz von 30 mg CaO in 3 Tagen, analog meinen Darlegungen weiter oben, für die Folgen von Versuchsfehlern usw. ansehen möchte. Hirschberg selbst kam allerdings zu der entgegengesetzten Auffassung einer Kalkretention auf Grund einer bereits als irrtümlich bezeichneten Ueberlegung, dass eine Verminderung der Kalkausscheidung im Urin unter 10 pCt. der Einfuhr — der betreffende Kranke schied in 3 Tagen nur 130 mg CaO = 2 pCt. im Urin bei einer Gesamtzufuhr von 4800 mg aus — zur Annahme einer Anomalie im Kalkstoffwechsel berechtige; er übersah dabei aber die chronische Nephritis des Kranken, die nach den Erfahrungen von Dennstedt und Rumpf (l. c.), Brauneck (l. c.), sowie von Noorden und Ritter (l. c.) für die verminderte Kalkausfuhr im Urin einen hinreichenden Grund abgibt. Von besonderem Interesse scheint mir eine Gegenüberstellung der Urinbefunde Hudlers und Hirschbergs zu sein: ersterer fand in der Retentionsperiode eine CaO-Ausfuhr im Urin von 13,5 pCt. der Gesamtzufuhr und in der Ausschwemmungsperiode eine solche von 35,5 pCt., während Hirschberg nur 2 pCt. des insgesamt zugeführten CaO im Urin wiederfand. Dementsprechend finden sich im Protokoll Hudlers keinerlei Angaben über eine etwa bestehende Nephritis, während Hirschberg 3 Jahre später analog der verminderten CaO-Ausscheidung im Urin eine chronische Nephritis mit Albuminurie bis 2 pM. und Ausscheidung von hyalinen und granulierten Cylindern festzustellen vermochte. Von diesen Gesichtspunkten ausgehend wird man auch den Misserfolg der diätetischen Therapie erklären können; nach Hirschberg war die Besserung nur eine geringe und vorübergehende; im Verlauf einer langdauernden Krankenhausbehandlung nahm der Process unaufhaltsam zu.

Die folgenden zwei Beobachtungen Hirschbergs (9 und 10) scheinen mir wieder gegen jeden Zweifel gesichert. Anders dagegen Fall 11, den ich auf Grund meiner Auffassung, unter Einbeziehung des Kotkalks in die Beurteilung, für eine Stoffwechselstörung ansehen muss. Auch in diesem Falle liess Hirschberg sich lediglich durch die Werte des Urinkalks leiten und sprach, unter Ausserachtlassung der Werte für den Kotkalk, diesen Stoffwechsel als einen normalen an, weil 30 pCt., also weit mehr als die angebliche Norm von 10 pCt. des per os zugeführten CaO im Urin wieder ausgeschieden wurden. Betrachtet man aber den Gesamtstoffwechsel, so sieht man, dass von 4800 mg CaO insgesamt



nur 4400 in Urin und Kot sich wiederfinden, sodass also 400 mg oder 8,4 pCt. der Gesamtzufuhr im Organismus retiniert worden sind.

Hiermit wären die Literaturangaben über Kalkstoffwechseluntersuchungen mit positiver Bilanz in Fällen chronischer Gelenkerkrankungen erschöpft. Was nun die Beurteilung derartiger stärkerer Kalkretentionen angeht, so stimme ich von Noorden völlig bei, wenn er die Zurückhaltung knochenbildender Mineralien in bestimmte Beziehungen zum örtlichen Process bringt und als sicheren Beweis dafür anspricht, dass sich der betreffende Kranke in einer Periode lebhafter Neubildung von Knochensubstanz befindet. Die Frage der Aetiologie soll hier nicht discutiert werden.

Das Entgegengesetzte wäre im Falle einer negativen Kalkbilanz anzunehmen. Für den citierten Fall von Gelenkrheumatismus (von Noorden und Belgardt, Nr. 3) hält es von Noorden wohl für möglich, dass zufolge der durch lange Bettruhe bedingten Inactivitätsatrophie der Bewegungsorgane von den nicht ordnungsgemäss gebrauchten Knochen Substanz abschmilzt, sodass die mineralischen Bestandteile des Knochengewebes in den Excreten erscheinen (420 mg pro Tag). Dass eine solche Knocheneinschmelzung bei acutem Gelenkrheumatismus statthat, zeigt uns das Röntgenogramm im geeigneten Fall.

Eine ähnliche Veränderung, d. h. ein Verschwinden von Knochensubstanz, an deren Stelle dann harnsaure Salze treten, finden wir bei der Gicht. Vielleicht sind in diesem Sinne die zwei von Hirschberg untersuchten Fälle von Gicht mit stark negativer Kalkbilanz aufzufassen (Nr. 12 u. 13, Tab. II), die dieser allerdings als im Kalkstoffwechselgleichgewicht stehend bezeichnet (mit Rücksicht auf die Werte für den Urinkalk), die aber unter Einbeziehung des Kotkalks eine stark negative negative Bilanz aufweisen.

Nach diesen Vorbesprechungen möchte ich zur Darlegung meiner eigenen Beobachtungen übergehen.

Meine Untersuchungen erstrecken sich lediglich auf Fälle von schweren chronischen Gelenkerkrankungen mit mehr oder weniger hochgradigen Knochenveränderungen, sowie von chronisch ankylosierender Spondylitis (Morbus Strümpell-Marie). Bei mehreren dieser Kranken wurde ebenfalls der Purinstoffwechsel geprüft; die Protokolle über diese Untersuchungen sind in möglichster Kürze mitgeteilt.

Von äusserster Wichtigkeit für das Gelingen des Kalkstoffwechselversuches und die Gewinnung möglichst einwandsfreier Resultate ist nun, wie bereits betont wurde, die Herrichtung der Probediät und eine peinliche Aufmerksamkeit für zahlreiche Momente während des Versuches. Mit folgender Anordnung glaube ich nach Möglichkeit Fehler und Ungenauigkeiten ausgeschaltet zu haben: Die zu untersuchenden Patienten, die keine der oben genannten den Kalkumsatz störenden Leiden aufwiesen (Phosphaturie, Verdauungsstörungen, Nephritis usw.), wurden bei Bettruhe drei bis fünf Tage mit einer wenig kalkreichen Diät (ca. 1000 mg pro Tag) ernährt und während dieser Zeit bereits in der geeigneten Entleerung und Aufbewahrung ihrer Excremente angelernt. Die auf diese



Weise vor Beginn des eigentlichen Stoffwechselversuches erreichte Reinigung des eventuell mit Calciumsalzen überladenen Organismus schien uns von besonderer Wichtigkeit; vor allem mit Rücksicht auf die schon beim Gesunden einsetzende Retention von CaO bei allzu reichlicher, das Optimum des betreffenden Menschen überschreitender Zufuhr von Kalk, die naturgemäss zufolge der nun langsam vor sich gehenden Eliminierung der noch überschüssigen Kalksalze zu einer Mehrausscheidung über die Zufuhr in der Periode des eigentlichen Stoffwechselversuches führen würde. Zeigt sich eine solche verschleppte Ausscheidung — allerdings bei Verfütterung grosser Dosen — schon beim Gesunden (cf. Voorhoeve und den citierten Fall von Hudler), so umsomehr noch beim Stoffwechselgestörten, bei dem eventuell Resorption oder Ausscheidung in irgend einer Richtung gestört sind. Die Befürchtung, dass durch eine solche kurzfristige Beschränkung in der Zufuhr eine Kalkverarmung des Körpers eintreten und dadurch eine Retention des nun in der Zeit des Stoffwechselversuches zugeführten Kalkes sich ereignen könnte, ist nach den Resultaten meiner Untersuchungen an Stoffwechselnormalen als hinfällig zu bezeichnen. Es ist auch kaum anzunehmen, dass beim Erwachsenen eine über nur drei Tage fortgesetzte geringfügige Kalkbeschränkung derartige Folgen zeitigen könnte.

Nachdem auf diese Weise der infolge zu reichlicher Zufuhr eventuell überschüssige Kalk aus dem Organismus ausgeschwemmt ist, gab ich in der Nacht vor Beginn des eigentlichen Stoffwechselversuches (ca. 6 Stunden nach Beendigung der Abendmahlzeit) ca. $^1/_2$ g Carmin zwecks Abgrenzung des Kotes und begann am nächsten Morgen für drei Tage mit der Verfütterung der von Hirschberg zusammengestellten Versuchsdiät[1]). Diese besteht pro Tag aus:

200 g Reis mit Bouillon aus Liebigs Fleischextrakt (kalkfreies Wasser),
200 g Aleuronatbrot,
100 g geschabtes Rindfleisch,
1000 g Vollmilch (Kalkgehalt 1600 mg);
dazu Honig und 2 Flaschen kalkfreien Selterswassers.

Die Menge des mit dieser Diät aufgenommenen Kalks beträgt pro Tag 1860 mg, für den dreitägigen Versuch 5580 mg CaO. In zwei Fällen wurden neben einem Liter Vollmilch pro Tag nur kalkfreie Zulagen (Honig, Aleuronatbrot, Selterswasser) verfüttert, sodass in den drei Versuchstagen insgesamt nur 4800 mg CaO dem Organismus zugeführt wurden. Hirschberg betont als besonders vorteilhaft, dass in beiden Formen der Versuchsdiät die Milch die wesentlichste Quelle für den Nahrungskalk bildet; ein Umstand, der deshalb von besonderer Bedeutung ist, weil wir wissen, dass der Kalk der einzelnen Nahrungsmittel, insbesondere wenn er in organischer oder anorganischer Bindung dem Körper zugeführt ist, verschieden vom Organismus resorbiert bzw. ausgeschieden

1) Der Umstand, dass ich die gleiche Versuchsdiät wie Hirschberg benutzte, will mir für die Beurteilung der von uns beiden gewonnenen Resultate und für den Vergleich derselben von besonderer Wichtigkeit scheinen.

wird. Geringe Abweichungen in der CaO-Zufuhr kamen dadurch zustande, dass die Versuchspersonen nicht die gesamte zugewiesene Nahrung bewältigen konnten oder wegen grossen Appetits noch Zulagen (in Form von Milch) erhalten mussten. Diese Aenderungen wurden durch Zurückwiegen der betreffenden Reste oder Zuwiegungen festgelegt.

Die Berechnung des Verbrennungswertes der Probediät ergibt, dass bei regelrechter Einnahme derselben täglich ca. 2250 Calorien der Versuchsperson zugeführt werden. Da diese Menge für eine ruhende Person eine hinreichende Ernährung darstellt, beobachteten wir auch durchweg keine Gewichtsabnahme während der Zeit des Versuches. Dieser Umstand ist keineswegs zu vernachlässigen, denn nach Müller[1]) ist im Hungerzustande der Kalkstoffwechsel wesentlich gestört, insofern als sodann durch Körperzerfall freiwerdendes CaO im Kot erscheint.

In der auf den Stoffwechselversuch folgenden Nacht erfolgte eine erneute Kotabgrenzung mittels Carmin.

Diese Abgrenzungen auf leeren Magen bewährten sich ausgezeichnet; in manchen Fällen wurde nur eine ganz kleine rotgefärbte Kotsäule als Grenze abgesetzt. Zum Zwecke der Controlle, ob etwa in den nun folgenden Tagen ein nachträgliche Ausscheidung von Kalksalzen in den Dickdarm das Resultat des Stoffwechselversuches nicht trüben würde, habe ich in mehreren Fällen bei sofort nach Ablauf des Versuches neu einsetzender kalkarmer Ernährung die nächstfolgenden Kotentleerungen einer Untersuchung unterworfen; dieselben enthielten nur ganz geringe Mengen CaO, wie wir sie bei kalkarmer Diät zu finden gewohnt waren.

Bei der Auffangung des Urins wurde selbstverständlich darauf geachtet, dass am Anfang und Ende der Versuchszeit die Blase völlig entleert war. Die Zeit der Menstruation habe ich bei Anstellung des Stoffwechsels stets gemieden.

Es ist selbstverständlich, dass schon einige Zeit vor Anstellung des Versuches und während desselben von jeglicher medicamentösen oder sonstigen Therapie abgesehen wurde.

Die gesamten chemischen Untersuchungen wurden in der chemischen Abteilung des städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses nach der Aronschen Methode ausgeführt, und zwar stets als Doppelanalysen von 2 g Trockenkot bzw. 200 g Urin der in den drei Tagen ausgeschiedenen Excremente.

Bestimmte Ueberlegungen veranlassten hierbei Gutmann zu einer Abänderung des ursprünglichen Aronschen Verfahrens[2]). Für die Calciumbestimmung in organischen Substanzen ist das Verfahren von Aron nur dann geeignet, wenn die Menge der Alkalien eine bestimmte Concentration nicht überschreitet, da sonst bei der Alkoholfällung Alkalien mitgerissen und mitbestimmt werden. Auch kommt es vor, dass bei der Säuregemischveraschung Calciumverbindungen an der Kolbenwand angebrannt werden, die bei dem Sammeln des Calciumsulfats nur äusserst unvollkommen entfernt werden können. In Anlehnung an das Aronsche Verfahren führt deshalb Gutmann das ausgefällte Calciumsulfat durch Kochen mit Sodalösung in Calciumcarbonat über und fällt das Calcium in ganz schwacher essigsaurer Lösung mit Ammoniumoxalat.

1) Zeitschr. f. Biologie. 1884. Bd. 20. S. 327.

2) Biochem. Zeitschr. Bd. 58. H. 6. S. 470.

Ich gehe nun zur Darlegung meiner Untersuchungsresultate über; und zwar bespreche ich zunächst die Fälle mit normaler Bilanz.

Fall 1. M. Sch., 65jähr. Frau, Nr. 1089/1913. Diagnose: Chronische deformierende Gelenkerkrankung. Bis zum Einsetzen des Klimakteriums vor 15 Jahren ist Pat., abgesehen von einem Wochenbettfieber, stets gesund gewesen. Im Verlauf der Wechseljahre traten jeweilig zur Zeit, wenn die Menstruation einsetzen sollte, Eruptionen von Wasserblasen an den Innenflächen der Hände auf. Im August 1910 bekam Pat. plötzlich ein steifes Genick „infolge von Zug“. Allmählich griffen Schmerzen und Versteifung auf die Ellbogen-, Hand-, Fuss- und besonders Kniegelenke über. Im Verlaufe einer zweimonatigen Krankenhausbehandlung Anfang 1911 (Bäder, Phoenix, Radiuminhalationen) besserte sich der Zustand derart, dass die Frau für etwa $1^1/_2$ Jahre alle Hausarbeit verrichten konnte. Eine neue Verschlechterung setzte im Oktober 1912 ein und erstreckte sich besonders auf die Knie- und Handgelenke. Status: Alte Frau in leidlichem Ernährungszustande. Herz, Lungen, Bauchorgane und Nervensystem ohne krankhaften Befund; Blut: ausgesprochene Lymphocytose (34 pCt); Wassermannsche Reaction negativ; Urin: Eiweiss —, Sediment 0. Die Contouren der Hand-, Finger- und besonders der Kniegelenke sind fast ganz verwischt: Auftreibungen, Bewegungsbeschränkungen, Verdickungen der Gelenkkapseln, geringfügige Deformierungen. Röntgenuntersuchung: Starke Atrophie der Knochen beider Hände; Interphalangealgelenke in Beugestellung und fast verstrichen; Carpus zusammengedrängt; Gelenkfläche zwischen Ulna und Radius erscheint zackig. Knie ebenfalls atrophisch; Gelenkspalt verstrichen (Professor Levy-Dorn).

Ein nach der vorn skizzierten Methode angestellter Kalkstoffwechselversuch ergab folgendes Resultat:

Gesamtzufuhr an CaO in 3 Tagen . . . . . . 5580 mg
(also pro Tag 1860 mg)

CaO-Ausfuhr im Urin: { Menge: 3200 g; Spec. Gew.: 1015; Reaction: sauer } 1978 mg
in pCt. der Zufuhr 35,5 pCt.

CaO-Ausfuhr im Kot (67,9 g Trockenkot) 3639 „

Gesamtausfuhr in Urin und Kot in 3 Tagen . . 5617 „
Bilanz . . . . —37 „
in pCt. zur Zufuhr . . . . 0,6 pCt.

Innerhalb dreier Tage erfolgt also bei einer Zufuhr von 5580 mg eine Ausscheidung von 5617 mg, mithin eine Ausschwemmung von 37 mg pro 3 Tage. Mit Rücksicht auf die vorn besprochenen Versuchsfehler stehe ich nicht an, diesen Stoffwechsel als einen normalen zu bezeichnen und die Patientin als im Kalkstoffwechselgleichgewicht sich befindlich zu betrachten. Von einer diätetischen Behandlung mit kalkarmer Diät wurde daher Abstand genommen.

Fall 2. P. H., 52jähr. Frau, Nr. 1633/1912. Klinische Diagnose: Chronische deformierende Gelenkerkrankung. In der Jugend keine schwereren Erkrankungen; vor 10 Jahren Bruch des rechten Vorderarms. Seit 5 Jahren Schwellungen, Bewegungsbeschränkungen anfänglich in den Gelenken der rechten unteren Extremität, später auch in Händen, linkem Fuss, Knie und Nacken. Starke Schmerzen sind niemals aufgetreten; nur bei Bewegung der Glieder nach längerer Ruhelage unangenehme Sensationen, die aber nach einiger Zeit nachlassen.



Menopause seit 2 Jahren. Keine Geburten. Status: Kleine schwächliche Frau; geringes Fettpolster; atrophische Musculatur. Typische Veränderungen der chronischen deformierenden Arthritis (Ankylosen, Osteophytenbildung, Deformierungen) im Bereich der Schulter-, Hand-, Finger-, Knie- und Fussgelenke. Röntgenogramm der Hände: Processus styloideus ulnae beiderseits deformiert. An den Contouren der kleinen Knochen sieht man verschiedentlich Unregelmässigkeiten: Zacken, Auflagerungen. Die Gelenkflächen der Phalangen zeigen ähnliche Veränderungen; ausserdem als Ausdruck der Contractur Uebereinanderlagerungen. Am stärksten betroffen erscheint der kleine Finger rechts (Prof. Levy-Dorn). Cor: alte Mitralinsufficienz. Lungen und Bauchorgane ohne wesentliche Besonderheit. Blutbild: relative Lymphocytose (32 pCt.) Wassermannsche Reaction negativ. Urin: Eiweiss negativ, Sediment 0.

Ein über drei Tage durchgeführter Kalkstoffwechsel ergab folgendes Resultat:

Gesamtzufuhr an CaO in 3 Tagen . . . . . . 5580 mg
(also pro Tag 1860 mg)

CaO-Ausfuhr im Urin: { Menge: 2810 ccm, Spec. Gew.: 1012, Reaction: sauer } 330 mg
in pCt. der Zufuhr 5,92 pCt.

CaO-Ausfuhr im Kot (63 g Trockenkot) 5334 „

Gesamtausfuhr in Urin und Kot in 3 Tagen . . 5664 „

Bilanz . . . . — 80 „

in pCt. zur Zufuhr . . . . 1,45 pCt.

Entsprechend den vorn aufgestellten Grundsätzen ist dieser Stoffwechsel als ein normaler zu bezeichnen (tägliche Differenz 26,6 mg CaO); die Ausfuhr hält fast der Einfuhr das Gleichgewicht. Dementsprechend brachte eine über 40 Tage (unter zeitweiliger Einschaltung eines anderen Regimes) durchgeführte kalkarme Ernährung keine nennenswerte Aenderung des Krankheitsbildes. Auch die Behandlung mit Fangopackungen, Radiumkataphorese-, Licht-, Solbädern, Massage, medico-mechanischen Uebungen blieb resultatlos.

Fall 3. Fr. B., 56jähr. Frau, Nr. 6033/1911. Klinische Diagnose: Chronische deformierende Gelenkerkrankung. Früher angeblich stets gesund. Seit $4^1/_2$ Monaten Schmerzen, Schwellungen und zunehmende Versteifung in beiden Knie-, Ellbogen-, Handgelenken und besonders im Kiefergelenk. Menopause seit 8 Jahren. Status: Mittelkräftige Frau in leidlichem Ernährungszustande. Innere Organe ohne nachweisbar krankhaften Befund; Blutbild: relative Lymphocytose (29 pCt.); Wassermannsche Reaction —; Urin: Eiweiss —; Sediment: Epithelien. Beide Knie-, Ellbogen- und Handgelenke versteift und hochgradig schmerzhaft bei Bewegungen; leichte Ulnardeviation der Hände. Kiefergelenke derart in der Bewegung beschränkt, dass bei Oeffnung des Mundes nur ein Spalt von etwa 1 cm zwischen den Zahnreihen frei wird. Röntgenbild: Linke Hand: Knorpelschwund an einzelnen Interphalangealgelenken; Zuspitzung und Zackenbildung, besonders am Grundgelenk des 3. und 5. Fingers. Rechte Hand: Processus styloideus ulnae etwas deformiert; Os triquetrum ebenfalls, zeigt einzelne Lakunen; ganze Hand atrophisch; Deformierungen besonders am Metacarpo-phalangealgelenk des Daumens und am ersten Interphalangealgelenk des Index. Sämtliche Phalangen sind etwas ulnarwärts subluxiert infolge Wegschleifens der Gelenkknorpel. Linker Ellbogen: Gelenkspalt verschmälert; Auffaserung am proximalen Ende der Ulna- sowie an der Trochlea des Humerus (Prof. Levy-Dorn). Ein nach den in meiner ersten Abhandlung niedergelegten Grundsätzen

angestellter Purinstoffwechselversuch ergab ein normales Resultat (0,78 g, 1,25 g [10 g hefenucleinsaures Natrium], 0,97 g, 0,79 g, 0,81 g Harnsäure im Urin).

Die Resultate eines über sechs Tage durchgeführten Kalkstoffwechselversuches sind die folgenden:

Gesamtzufuhr an CaO in 6 Tagen . . . . . . 11230 mg
(also pro Tag ca. 1870 mg)

CaO-Ausfuhr im Urin: { Menge: 8270 ccm, Spec. Gew.: 1020, Reaction: sauer } 3000 mg
in pCt. der Zufuhr 26,7 pCt.

CaO-Ausfuhr im Kot (67,7 g Trockenkot) 8400 „

Gesamtausfuhr in Urin und Kot in 6 Tagen . . 11400 „

Bilanz . . . . —170 „

in pCt. zur Zufuhr . . . . 1,5 pCt.

Mit Rücksicht auf die praktisch normalen Resultate beider Stoffwechseluntersuchungen wurde in diesem Fall von jeder diätetischen Therapie abgesehen. Es sei nebenbei bemerkt, dass durch die anderweitig angewendeten therapeutischen Massnahmen ein nennenswerter Erfolg nicht erzielt wurde.

Fall 4. B. M., 50jähr. Frau. Nr. 6058/1912. Klinische Diagnose: Chronische ankylosierende Gelenkerkrankung; Spondylitis (Strümpell-Mariescher Symptomenkomplex). Als Kind Scharlach. Im Alter von 38 Jahren stellten sich krampfartige Schmerzen in den Waden ein, die vorübergehend nachliessen, dann aber auf Knie, Oberschenkel und Hüfte übergingen. Seit ca. 6 Monaten Zunahme der Beschwerden: Schmerzen und Bewegungsbeschränkungen in Knien und Hüften, Erschwerung der Beugung der Wirbelsäule und des Gehaktes (leicht watschelnder Gang). Menopause seit ca. 10 Jahren. Status: Kräftig gebaute Patientin mit reichlichem Fettpolster und starker Muskulatur der oberen Extremitäten. Die inneren Organe, vor allem das Nervensystem, zeigen völlig normalen Befund. Wassermannsche Reaction —; Urin: Albumen —; Sediment 0. Es besteht eine ausgesprochene Bewegungsbeschränkung im untersten Teil der Wirbelsäule (vom 9. Brustwirbel abwärts ist dieselbe völlig fixiert) und in den Hüftgelenken. Wurzelsymptome. Die Gelenke der Extremitäten sind vollkommen frei beweglich. Röntgenuntersuchung: Gelenkspalt in den Hüftgelenken beiderseits aufgehoben; Kopf der Oberschenkel deformiert; knöcherne Wucherungen in und um die Pfannen herum. Am 9. Brustwirbel sieht man auf der linken Seite Verknöcherungen; sonst vom 8. Brustwirbel abwärts keine deutlichen Veränderungen (Professor Levy-Dorn).

Protokoll über einen dreitägigen Kalkstoffwechselversuch:

Gesamtzufuhr an CaO in 3 Tagen . . . . . . 5580 mg
(also pro Tag 1860 mg)

CaO-Ausfuhr im Urin: { Menge: 3550 ccm, Spec. Gew.: 1025, Reaction: sauer } 1210 mg
in pCt. der Zufuhr 20,7 pCt.

CaO-Ausfuhr im Kot (58 g Trockenkot) . 4290 „

Gesamtausfuhr in Urin und Kot in 3 Tagen . . 5500 „

Bilanz . . . . + 80 „

in pCt. zur Zufuhr . . . . 1,4 pCt.



Der Kalkstoffwechsel bewegt sich also in normalen Grenzen; dementsprechend vermochte auch eine längere Zeit durchgeführte kalkarme Ernährung keine nennenswerten Erfolge zu zeitigen. Auch eine hydrotherapeutische Behandlung (Dampfstrahl, Radiumkataphoresebäder, Bewegungsbad, Massage) gab keine besseren Resultate. Erst die Behandlung mittels Diathermie führte nach einiger Zeit zu subjectiver und objectiver Besserung (freiere Bewegung des unteren Wirbelsäuleabschnittes). Es soll aber ausdrücklich betont werden, dass die Behandlung mit hochfrequenten Strömen keinerlei Einfluss auf den Ablauf des Kalkstoffwechsels an sich hatte: Der folgende dreitägige Kalkstoffwechselversuch, während dessen die Patientin 2mal täglich je 30 Minuten diathermiert wurde, zeigt in seinen Resultaten nicht nur nicht eine nennenswerte Abweichung von dem ersten Versuch, sondern sogar auffallende Uebereinstimmungen in den Endwerten.

Gesamtzufuhr an CaO in 3 Tagen . . . . . . 5580 mg
(also pro Tag 1860 mg)

CaO-Ausfuhr im Urin: { Menge: 3530 ccm, Spec. Gew.: 1020, Reaction: sauer } 648 mg

in pCt. der Zufuhr 11,1 pCt.

CaO-Ausfuhr im Kot (45,2 g Trockenkot) 4840 „

Gesamtausfuhr in Urin und Kot in 3 Tagen . . . 5488 „

Bilanz . . . . + 92 „

in pCt. zur Zufuhr . . . . 1,6 pCt.

Die auffallende Uebereinstimmung in den Resultaten beider Stoffwechselversuche scheint mir sehr für die Richtigkeit und Brauchbarkeit der Untersuchungstechnik zu sprechen.

Ich gehe nun zur Besprechung der Fälle mit gestörtem Kalkstoffwechsel über.

Fall 5. E. P., 23jähr. Mädchen, Nr. 3110/1913. Klinische Diagnose: Chronische Gelenkerkrankung. Als Kind Masern; mit 15 Jahren nächtliche epileptische Krämpfe; im 19. Lebensjahr Brustfellentzündung. Im Verlauf der letzten vier Jahre öfters schwere Anfälle von „Reissen" in fast allen Gelenken des Körpers, besonders aber in den Hand-, Schulter- und Fussgelenken, sodass die Kranke in dieser Zeit etwa $1^1/_2$ Jahre in Krankenhäusern zubrachte. In den letzten Monaten auffallende Verdickung der Handwurzel- und Fussgelenke. Menstruation regelmässig, sehr stark; während derselben stets starke Zunahme der Beschwerden. Status: Kräftiges Mädchen in gutem Ernährungszustand. Innere Organe nicht krankhaft verändert. Urin frei von Eiweiss; Sediment: vereinzelte Epithelien. Im rechten Schultergelenk sammtartiges Knirschen; Bewegung hier wie im linken und in beiden Ellbogengelenken frei. Im linken Handgelenk beim Rotieren leises Knacken. Beugen und Strecken frei. Rechts Handgelenk bei Beugung schwach, bei Streckung stark behindert; Mittelhand in ihren Conturen verwaschen, leichte Deformierung, geringe ulnare Deviation. Die Epiphysen der Fingerknochen sowie die Fingergelenke beiderseits ziemlich stark verdickt. An beiden Knien geringe Verwaschung der Conturen, leises Knirschen bei Bewegung. Die Fusswurzel ist beiderseits stark verbreitert; ausgesprochene Plattfussbildung (die früher nicht bestanden haben soll). Verdickung der Malleoli externi; leichte Ergüsse. Röntgenbefund: Contractur im Gelenk zwischen 1. und 2. Phalanx des 5. Fingers beiderseits; Atrophie der Carpalknochen und der Gelenkenden der



Metacarpalknochen und Phalangen; für Arthritis deformans kein bestimmter Anhaltspunkt. Controlle nach $1\frac{1}{2}$ Monat: Atrophie der rechten Mittelhand hat zugenommen. Die Grenzen der kleinen Knöchelchen sind etwas verwaschen (Professor Levy-Dorn).

Ein über drei Tage sich erstreckender Kalkstoffwechselversuch bot nachfolgendes Ergebnis:

Gesamtzufuhr an CaO in 3 Tagen . . . . . . 5580 mg
(also pro Tag 1860 mg)

CaO-Ausfuhr im Urin { Menge: 2320 ccm
Spec. Gew.: 1018
Reaction sauer } 693 mg

in pCt. der Zufuhr 12,4 pCt.

Ausfuhr im Kot (71 g Trockenkot; sehr fettreich) 4620 „
Gesamtausfuhr im Urin und Kot in 3 Tagen . . 5313 „
Bilanz . . . . +267 „
in pCt. zur Zufuhr . . . . 4,8 pCt.

Im Gegensatz zu den Resultaten der bisher beschriebenen fünf Stoffwechseluntersuchungen, in denen eine Bilanz von höchstens 1,6 pCt. der Zufuhr sich ergab, finden wir in diesem Falle eine Retention von 267 mg = 4,8 pCt. der mit der Nahrung dem Körper einverleibten CaO-Mengen. Kann man, ohne sich eines groben Irrtums schuldig zu machen, Differenzen bis 1,5 bzw. 1,6 pCt. in der Bilanz noch als die Folgen der vorn erwähnten zahlreichen unvermeidlichen Versuchsfehler auffassen, so dürfte dies für Retentionen in der hier nachgewiesenen Höhe doch nicht mehr erlaubt sein. Obendrein möchte ich betonen, dass in den von mir als normal verlaufend bezeichneten Stoffwechseluntersuchungen sich die geringen Differenzen nach Plus und Minus bemerkbar machten, während in den folgenden acht Untersuchungen stets nur eine Retention zur Beobachtung kam. In dem in Frage stehenden Falle wurde durch Verfütterung einer kalkarmen Diät eine leidliche Besserung erzielt.

Fall 6. M. H., 46 jähr. Frau, Nr. 6277/1912. Klinische Diagnose: Chronische deformierende Gelenkerkrankung. ($2\frac{1}{3}$ Monat alte) Fractura Colli humeri et malleoli interni sinistri. Die chronische Gelenkerkrankung begann im Jahre 1893 mit Schmerzen in fast allen Gelenken; seit dieser Zeit war die Patientin in ihrer Arbeitsfähigkeit jedes Jahr etwa sechs Wochen wegen gleicher Beschwerden behindert. Neben den Schmerzen bei Bewegungen stellten sich bald Verdickungen der Knochenenden und Versteifungen der Gelenke ein, so dass seit 1896 völlige Arbeitsunfähigkeit bestand. Am 12. 12. 12 fiel die Kranke beim Heruntergehen einer Treppe hin; sofort Schmerzen im linken Schulter- und Fussgelenk. Menstruation zurzeit noch vollkommen regelmässig. Status: Stark gealterte Frau in mittlerem Ernährungszustande. Innere Organe ohne besonderen krankhaften Befund. Urin enthält kein Eiweiss; Sediment: Epithelien, vereinzelte Leukocyten. Wassermannsche Reaction negativ. Blutbild: Relative Lymphocytose (32 pCt.). Im linken Schultergelenk bei Bewegung starke Schmerzen mit Crepitation; linkes Fussgelenk geschwollen; Druckempfindlichkeit an beiden Malleolen, besonders am inneren. Das rechte Ellbogengelenk, beide Hand- sowie sämtliche Fingergelenke stark, beide Knie- und Fussgelenke weniger stark deformiert; schwere Bewegungsbeschränkung. Mittelstarke Kyphoskoliose der Lendenwirbelsäule, deren Beweglichkeit durch Anlagerung von Knochensubstanz ebenfalls behindert ist. Die Röntgenuntersuchung ergibt am 12. 12. 12: Malleolus int. sin. abgebrochen mit Dislocation nach vorn und innen; die



Fussknochen sind atrophisch und erheblich deformiert; linker Humeruskopf nach unten luxiert, Collum chirurgicum durchbrochen. Controlluntersuchung am 16. 1. 13.: Linke Schulter: Dislocation ad longitudinem bzw. Einkeilung. Linker Ellbogen: Olecranon zugespitzt und von Callusmassen umgeben; gröbere Dislocationen scheinen nicht zu bestehen; Ulna zeigt an der Ansatzstelle des Humerus verwaschene Struktur (Professor Levy-Dorn).

Am 18. 2. 13, also 70 Tage nach Erleiden der Knochenbrüche, wurde ein Kalkstoffwechselversuch angestellt, der folgendes Resultat ergab:

Gesamteinfuhr an CaO in 3 Tagen . . . . . 5580 mg
(also pro Tag 1680 mg)

CaO-Ausfuhr im Urin { Menge: 3730 ccm, Spec. Gew.: 1018, Reaction: sauer } 699 mg
in pCt. der Zufuhr 12,5 pCt.

CaO-Ausfuhr im Kot (71 g Trockenkot) . 4420 „

Gesamtausfuhr im Urin und Kot in 3 Tagen . . 5119 „
Bilanz . . . . +461 „
in pCt. zur Zufuhr . . . . 8,3 pCt.

Es werden also in dreitägigem Stoffwechselversuch bei einer Gesamtzufuhr von 5580 mg CaO insgesamt 461 mg = 8,3 pCt. im Organismus zurückbehalten. Bei vorurteilsfreier Betrachtung mag aber dieser Fall nicht als recht beweisend erscheinen, weil 70 Tage vor Anstellung des Kalkstoffwechselversuches ein zweifacher Knochenbruch sich ereignet hatte, der natürlich infolge der Callusbildung zu einer Verschiebung im Mineralstoffwechsel führen muss. Jedenfalls beeinflusste eine zwei Monate lang durchgeführte kalkarme Ernährung (kurze Intervalle mit anderem Regime) in ausgezeichneter Weise die chronischen Bewegungsstörungen, so dass Patientin in wesentlich besserem Zustande als vorher das Krankenhaus verliess. An den bereits vor Einsetzen der diätetischen Behandlung völlig consolidierten Knochenbrüchen wurde keinerlei Veränderung wahrgenommen.

Fall 7. L. F., 63 jähr. Mann, Nr. 1910/1912. Klinische Diagnose: Chronische deformierende Spondylitis. Patient stammt aus gesunder Familie. Mit 43 Jahren 3/4 Jahr lang wegen „Ischias" behandelt. Vor 14 Jahren angeblich an „Gicht" erkrankt. Seit Anfang 1912 starke Schmerzen im Kreuz und in den Hüftgelenken; Bewegungsbeschränkungen beim Bücken und Strecken. Status: Alter gut genährter Mann von kräftigem Körperbau. Herz, Lungen, Bauchorgane, Nervensystem ohne Absonderheit. Urin frei von Eiweiss und Zucker; Sediment 0. Wassermannsche Reaction negativ. Blutbild: Relative Lymphocytose (31 pCt.). Die Bewegungen der Lendenwirbelsäule sind erschwert und schmerzhaft. Am Dornfortsatz des zweiten und dritten Lendenwirbels äusserlich geringfügige Deformierungen sichtbar. Röntgenuntersuchung: An den Halswirbeln nicht deutlich Abnormes; sämtliche Wirbel der Lendenwirbelsäule, vielleicht mit Ausnahme des ersten, deformiert. Die unteren Enden zeigen Fortsätze von teilweise recht beträchtlicher Natur, am stärksten der dritte Lendenwirbel auf der linken Seite; der zweite Lendenwirbel ist gegen den dritten auffallend verschoben, und zwar ist die linke Seite dieses Wirbels caudal gegen den unteren Wirbel verschoben, während die rechte Seite entsprechend cephal gedreht ist. Der Wirbel ist an dieser Stelle stark convex nach innen eingebogen; der Processus transversus des fünften Lendenwirbels ist links unförmig verdickt. —



Stark ausgeprägte Spondylarthritis (Professor Levy-Dorn). Die sämtlichen übrigen Gelenke des Körpers zeigen völlig normale Contour und Beweglichkeit.

Ein vom 20.—23. 5. 13 durchgeführter Kalkstoffwechselversuch ergab nachstehendes Resultat:

Gesamteinfuhr an CaO in 3 Tagen . . . . . 5580 mg
(also pro Tag 1860 mg)

CaO-Ausfuhr im Urin { Menge: 4000 ccm, Spec. Gew.: 1018, Reaction sauer } 1164 mg
in pCt. der Zufuhr 20,9 pCt.

CaO-Ausfuhr im Kot (61,2 g Trockenkot) 3702 „
Gesamtausfuhr in Urin und Kot in 3 Tagen . . 4866 „
Bilanz . . . . +614 „
in pCt. der Zufuhr . . . . 11 pCt.

Es besteht also eine deutliche Kalkretention (11 pCt.) Von einer diätetischen Therapie musste abgesehen werden, weil der Kranke vorzeitig das Krankenhaus verliess. Es steht natürlich ausser allem Zweifel, dass die einmal bestehenden Knochendeformierungen an der Wirbelsäule selbst durch eine langdauernde kalkarme Ernährung kaum hätten beeinflusst werden können; wohl aber wäre ein weiteres Fortschreiten des Krankheitsprocesses mit einiger Wahrscheinlichkeit zu verhindern gewesen.

Fall 8. A. K., 47jähr. Frau, Nr. 2764/1913. Klinische Diagnose: Chronische deformierende Gelenkerkrankung. Als Kind Masern, sonst stets gesund. Im Juni 1912 letzte regelmässige Menstruation, seitdem nur vierteljährlich. Mit dem Zeitpunkt des Einsetzens des Klimakteriums begannen in schneller Folge Symptome einer chronischen deformierenden und ankylosierenden Gelenkerkrankung sich bemerkbar zu machen (vor allem in den Hand-, Schulter- und Fussgelenken), die während des ganzen letzten Jahres privatärztliche und Krankenhausbehandlung erforderten. Als die Kranke am 17. 7. 13 zur Aufnahme gelangte, bot sie die Zeichen einer akuten Exacerbation der chronischen Gelenkerkrankung: Beide Knie-, Hand- und sämtliche Fingergelenke waren äusserst stark geschwollen, gerötet und in ihrer aktiven Bewegungsfähigkeit beschränkt; beide Oberarme nur bis zur Wagerechten zu heben, bei jeder Bewegung deutliches Knirschen; die Conturen der Fusswurzeln und -gelenke beiderseits deutlich verwischt, besonders rechts; auf dieser Seite starke Deformierung und Ankylose. Wassermannsche Reaction negativ. Blutbild: relative Lymphocytose (31 pCt.). Urin enthält kein Eiweiss; Sediment: Epithelien. Starke Adipositas. Steigerung der Körperwärme.

Ein nach Abklingen des acuten Nachschubs angestellter Kalkstoffwechselversuch ergab folgendes Resultat:

Gesamteinfuhr an CaO in 3 Tagen . . . . . 4800 mg
(also pro Tag 1600 mg)

CaO-Ausfuhr im Urin { Menge: 3100 ccm, Spec. Gew.: 1017, Reaction: sauer } 994 mg
in pCt. der Zufuhr 20,7 pCt.

CaO-Ausfuhr im Kot (44,7 g Trockenkot) 2300 „
Gesamtausfuhr in Urin und Kot in 3 Tagen . . 3354 „
Bilanz . . . . + 1246 „
in pCt. zur Zufuhr . . . . 25,9 pCt.



29 pCt. der zugeführten CaO-Mengen werden also im dreitägigen Stoffwechselversuch retiniert. Diesem Befunde entsprechend brachte eine diätetische Therapie, unter Ausschaltung jeglicher medicamentösen Behandlung, einen ausgezeichneten Erfolg. Mit Ausnahme des rechten Fussgelenks, das naturgemäss nicht mobilisiert werden konnte, gewannen die übrigen Gelenke eine gute Bewegungsfähigkeit zurück, so dass die Kranke bei ihrer Entlassung einen weit besseren Befund darbot als jemals zuvor im vorhergehenden Jahre.

Fall 9. Ch. M., 33jähr. Mädchen, Nr. 8051/1912. Klinische Diagnose: Chronische deformierende Gelenkerkrankung. Die Mutter der Kranken litt an chronischem Gelenkrheumatismus, starb an Arteriosklerose. Mit 13 Jahren Scharlach; im gleichen Jahre Beginn der Menstruation, die jedesmal mit Schmerzen in Leib und Kreuz sehr stark einsetzte und 8—10 Tage dauerte. 1907 zweimal Blinddarmentzündung (?) 1908 rechter Eierstock entfernt „wegen zu starker Blutungen". Fünf Monate nach dieser Operation setzte die jetzige Erkrankung ein mit Schmerzen, Schwellungen und sehr schnell auftretenden Versteifungen in Finger-, Handgelenken und im linken Knie; im Laufe des nächsten Jahres wurden teils neben-, teils nacheinander fast sämtliche übrigen Gelenke befallen. Verschiedene Badekuren ohne Erfolg. Status: Schwächliches Mädchen in mittlerem Ernährungszustande. Herz, Lungen, Bauchorgane ohne krankhafte Veränderung; Uterus in normaler Lage, Ovarien nicht palpabel. Pupillen reagieren auf Licht und Accommodation, leichte Accommodationsschwäche, geringe Protrusio bulbi, weite Lidspalte; starke Dermographie; Thyreoidea nicht vergrössert; starkes Schwitzen, zeitweiliges Herzklopfen. Blutbild: relative Lymphocytose (37 pCt.), Eosinophilie (6 pCt.) Wassermannsche Reaction negativ; Urin frei von Eiweiss und Zucker, Sediment 0. Fast sämtliche Gelenke des Körpers, mit Ausnahme der der Wirbelsäule, zeigen hochgradige Versteifung und mehr oder weniger starke Deformierung; am wenigsten befallen rechtes Knie und linke Hüfte; im linken Knie ein Erguss nachweisbar. Gehen und Stehen unmöglich; extrem starke Schmerzen in den Gelenken, sowie ziehende, „rheumatische" Sensationen in den Hüften und beiden unteren Extremitäten. Diese gesamten Beschwerden nehmen schon einige Tage vor jeder Menstruation, vor allem aber während derselben, in erheblicher Weise zu, so dass der Kranken nur mit grossen Morphiumdosen in dieser Zeit einige Linderung zu schaffen ist. Röntgenuntersuchung: Linker Handgelenkspalt fast ganz verstrichen; vereinzelte Lacunen im Os lunatum, Os naviculare. Carpusknochen differenzieren sich zum Teil recht wenig; besonders ist schlecht zu erkennen die Grenze zwischen Os naviculare, lunatum und capitatum. Kniegelenk: Starker Knorpelschwund; äussere Contur des Condylus externus femoris wie angefressen. Rechtes Hüftgelenk: Gelenkspalt verengt; wellige Contur an dem Pfannenrande; Kopf pilzartig deformiert, atrophisch und namentlich in seinen oberen Partien fleckig getüpfelt.

Ein über drei Tage ausgedehnter Kalkstoffwechselversuch hatte folgendes Ergebnis:

Gesamteinfuhr an CaO in 3 Tagen . . . . . 5580 mg
(also pro Tag 1860 mg)

CaO-Ausfuhr im Urin { Menge: 5470 ccm; Spec. Gew.: 1016; Reaction: sauer } 1110 mg
in pCt. der Zufuhr 19,9 pCt.

CaO-Ausfuhr im Kot (50,4 g Trockenkot) 3210 „

Gesamtausfuhr in Urin und Stuhl in 3 Tagen . 4320 „

Bilanz . . . . + 1260 „

in pCt. der Zufuhr . . . . 29 pCt.

Der Stoffwechselversuch zeigt, dass 29 pCt. der zugeführten Calciumsalze im Organismus retiniert werden. Langdauernde Ernährung mit kalkarmer Diät brachte anfänglich einen günstigen Erfolg, doch wurde dieser leider bald wieder durch Neuaufflackern der Erkrankung im rechten Hüftgelenk sehr in Frage gestellt.

Fall 10. A. V., 25jähr. Mädchen, Nr. 4904/1911. Klinische Diagnose: Chronische deformierende Gelenkerkrankung. Als Kind Masern, Scharlach, Diphtherie, im 12. Lebensjahr Gelenkrheumatismus, Chorea und Herzerkrankung. Seither öfters Gelenkschmerzen und langsam zunehmende Knochenverdickungen. Jetzt seit etwa acht Tagen erneuter Rückfall; Schmerzen und Schwellung des linken Handgelenks und der Knie. Periode regelmässig. Status: Mittelgrosses Mädchen in mässigem Ernährungszustande. Beide Handgelenke geschwollen, druckempfindlich und bewegungsbeschränkt. Mittelstarke ulnare Deviation. Verdickungen der Epiphysen zahlreicher Fingerknochen. Die Conturen beider Kniegelenke sind verwischt; kein Erguss; Knochensubstanzanlagerungen an Tibia und Fibulakopf links. Bewegung der Knie beschränkt. Alte Mitralinsufficienz. Wassermannsche Reaction negativ. Urin enthält kein Eiweiss; Sediment 0. Blutbild: 4300000 Erythrocyten, 6200 Leukocyten (31 pCt. Lymphocyten). Die durch die akute Exacerbation ausgelösten Schmerzen lassen ohne jede medicamentöse Therapie unter kalkarmer Diät äusserst schnell nach; auch fällt die anfangs um 38° stehende Körpertemperatur nach fünf Tagen zur Norm herab.

Der angestellte Stoffwechselversuch ergab eine äusserst schwere Störung des Mineralstoffwechsels:

Gesamteinfuhr an CaO in 3 Tagen . . . . . 4800 mg
(also pro Tag 1600 mg)

CaO-Ausfuhr im Urin { Menge: 3310 ccm, Spec. Gew.: 1022, Reaction: sauer } 850 mg
in pCt. der Zufuhr 17,7 pCt.

CaO-Ausfuhr im Kot (49,5 g Trockenkot) 1760 „

Gesamtausfuhr in Urin und Kot in 3 Tagen . . 2630 „
Bilanz . . . . +2170 „
in pCt. der Zufuhr . . . . 45,2 pCt.

Eine wochenlang durchgeführte Ernährung mit kalkarmer Kost brachte insofern einen durchgreifenden Erfolg, als die Kranke zum mindesten eine wesentlich bessere Gebrauchsfähigkeit ihrer Knie und Hände gewann, als sie sie vor dem jetzigen Recidiv besessen hatte. Ein Verschwinden der Deformierungen der Gelenkenden der Knochen konnte natürlich nicht erwartet werden.

Fall 11. M. Sch., 27jährige Mädchen, Nr. 6682/1912. Klinische Diagnose: Chronische ankylosierende Gelenkerkrankung, Spondylitis (Strümpell-Mariescher Symptomencomplex). Familienanamnese ohne Belang. Die jetzige Erkrankung begann im Alter von 6 Jahren mit Schmerzen und Versteifungen im linken Kniegelenk und breitete sich in der Folgezeit auf fast sämtliche Gelenke, vor allem der unteren Extremitäten aus. Verschiedene Badekuren brachten keine Besserung. Im Alter von 24 Jahren zeigten sich zum ersten Mal offene blutende Stellen an beiden Unterschenkeln, die trotz verschiedentlicher Behandlung nicht verheilten und bis zur jetzigen Krankenhausaufnahme an Grösse und Ausdehnung zunahmen. In letzter Zeit äusserst starke Schmerzen im Rücken, im Kreuz sowie in den unteren Extremitäten. Im Alter von 12 Jahren zum ersten Mal Menstruation, die seitdem regelmässig eintrat.



Status: Grazile, leidlich genährte Patientin. Herz, Lungen ohne krankhaften Befund. Milz zweifingerbreit unterhalb des Rippenbogens palpabel. Wassermannsche Reaction negativ. Urin frei von Eiweiss und Zucker; Sediment 0. Blutbild: 4300000 Erythrocyten, 6800 Leukocyten (39 pCt. Lymphocyten). Schulter- und Ellbogengelenke frei; in den Handgelenken nur ganz geringe Excursionen möglich, Interphalangealgelenke fast ganz versteift, Krallenhand. Die Wirbelsäule ist in ihrem Halsteil nur in geringem Grade, im Lendenteil dagegen hochgradig in ihrer Bewegungsfähigkeit beeinträchtigt. In den Hüftgelenken Excursionen von nur etwa 15—20° möglich, Abduction sehr erschwert. Beugung der Kniegelenke rechts bis 90°, links weniger. Rechtes Talocruralgelenk in 90° versteift, links Excursionen von etwa 10° möglich. Zehengelenke links total ankylosiert, rechts nur gering beweglich. Ausgesprochene Deviationen nicht vorhanden; ebensowenig reibende Geräusche bei Bewegung der Gelenke. Deutliche Atrophie der Streckmuskulatur der Arme und Unterschenkel. Die Haut über den am stärksten betroffenen Gelenken ist atrophisch und glänzend. Gehen ist zur Zeit der Aufnahme garnicht, Stehen nur mit Unterstützung möglich. Es bestehen deutliche Wurzelsymptome in Form zeitweilig extrem starker Schmerzen in Hüften und beiden Beinen nach Art tabischer lancinierender Schmerzen; diese nehmen in fast unerträglicher Weise jedesmal zur Zeit der Periode an Stärke zu. Röntgenuntersuchung: Kopf des Femur beiderseits, besonders links, deformiert. Gelenkspalt verschmälert, teilweise verknöchert; fleckige Structur der Knochen. Lumbosacralgelenk links deformiert. Die Processus transversi links verschmälert; Gelenke zwischen Vertebrae lumbales IV und V verknöchert; ferner Verknöcherung des centralen Teils der Intervertebralscheiben des V.—XI. Zwischenwirbelraums. Hände: die einzelnen Carpalknochen sind leicht durchgängig und voneinander kaum differencierbar; die Gelenkenden fast sämtlich mehr oder weniger stark deformiert, am stärksten die Enden von Radius und Ulna. An verschiedenen Gelenkenden Auffaserungen und Aushöhlungen. (Professor Levy-Dorn.) — An der Vorder- und Aussenseite beider Unterschenkel blaurote, wenig hypertrophische Wunden und Narben von eigentümlicher Gestalt, die entfernt sogenannten Blitzfiguren ähneln; ihre Grundform ist die eines Baumes mit Zweigen und Verästelungen. Ein nach den in Mitteilung I gegebenen Grundsätzen angestellter Purinstoffwechselversuch hatte folgendes Ergebnis:

Erste zweitäg. Periode	(purinfreie Diät)	0,5 g	Harnsäure im Urin
Zweite „ „	(purinfreie Diät + 10 g nucleinsaures Natr.)	1,08 g	„ „
Dritte „ „	(purinfreie Diät)	0,732 g	„ „
Vierte „ „	(purinfreie Diät)	0,579 g	„ „

Demnach verläuft die endogene Harnsäurecurve relativ tief (0,5 g pro 2 Tage); auch wird die exogene Harnsäure sicher verlangsamt ausgeschieden.

Die Prüfung des Kalkstoffwechsels ergab nachfolgendes Resultat:

Gesamtzufuhr an CaO in 3 Tagen . . . . . . 5451 mg
(also pro Tag etwa 1817 mg)

CaO-Ausfuhr im Urin { Menge: 3950 ccm; Spec. Gew.: 1018; Reaction: sauer } 370 mg
in pCt. der Zufuhr 6,8 pCt.

CaO-Ausfuhr im Kot (48 g Trockenkot) 4770 „

Gesamtausfuhr in Urin und Kot in 3 Tagen . . 5140 „
Bilanz . . . . +311 „
in pCt. der Zufuhr . . . . 5,7 pCt.

Mit Rücksicht auf den Ausfall der beiden Stoffwechseluntersuchungen wurde die Kranke über 5 Monate abwechselnd mit einer purin- und kalkarmen Diät ernährt mit dem Erfolg, dass im Verlauf des zweiten Monats



das Gehen am Stock und später auch ohne Unterstützung, wenn auch zunächst mit Schwierigkeiten, unter Verschiebung des ganzen Beckens inkl. Wirbelsäule wieder möglich wurde. Die noch vorhandenen Wunden an den Füssen heilten ab; die starken lancinierenden Schmerzen blieben allerdings unverändert bestehen. Am Ende der Behandlung war eine Rumpfbewegung nach vorn und nach den Seiten in geringem Grade möglich; dagegen hatte die Bewegungsfähigkeit der einzelnen kleinen Gelenke teilweise in auffallender Weise zugenommen, derart, dass z. B. das anfangs fast ganz versteifte rechte Handgelenk nach allen Richtungen ziemlich ausgedehnt bewegt werden konnte. Ein am Ende der Behandlung erneut vorgenommener Kalkstoffwechselversuch ergab ein dem vorstehenden fast vollkommen gleiches Resultat. Während dieses Controllversuches wurde die Patientin, ebenso wie die erstbeschriebene Kranke mit Strümpell-Marieschem Symptomencomplex (Nr. 4 der Tabelle III), 2 mal täglich 30 Minuten mit Diathermie behandelt. Auch in diesem Falle zeigte sich wiederum kein Einfluss dieser Behandlungsmethode auf den Kalkstoffwechsel.

Gesamtzufuhr an CaO in 3 Tagen . . . . . . 5670 mg
(also pro Tag etwa 1890 mg)

CaO-Ausfuhr im Urin { Menge: 3800 ccm; Spec. Gew.: 1016; Reaction: sauer } 550 mg
in pCt. der Zufuhr 9,7 pCt.

CaO-Ausfuhr im Kot (64,5 g Trockenkot) 4794 „
Gesamtausfuhr in Urin und Kot in 3 Tagen . . 5344 „
Bilanz . . . . + 326 „
in pCt. zur Zufuhr . . . . 5,7 pCt.

Erneut möchte ich auf die deutliche Uebereinstimmung der Versuchsresultate in solchen Fällen hinweisen, in denen zweimal zu verschiedenen Zeiten die Stoffwechseluntersuchung vorgenommen wurde.

Im folgenden stelle ich die Untersuchungsresultate der einzelnen Fälle noch einmal kurz zusammen.

Tabelle III.

Nummer	Krankheitsbezeichnung	Versuchsdauer in Tagen	Gesamtzufuhr an CaO	Zufuhr pro Tag	CaO-Ausfuhr im Urin	CaO-Ausfuhr pCt. des aufgenommenen CaO	CaO-Ausfuhr im Kot	Total-Ausfuhr	Bilanz	pCt.-Verhältnis der Bilanz zur Einfuhr
1	Chron. deform. Gelenkerkrankung	3	5580[1])	1860	1978	35,5	3639	5617	— 37	0,6
2	„ „ „	3	5580	1860	330	5,92	5334	5664	— 80	1,45
3	„ „ „	6	11230	1870	3000	26,7	8400	11400	— 170	1,5
4	Strümpell-Marie sche Krankheit . {	3	5580	1860	1210	20,7	4290	5500	+ 80	1,4
		3	5580	1860	648	11,1	4840	5488	+ 92	1,6
5	Chron. Gelenkerkrankung	3	5580	1860	693	12,4	4620	5313	+ 267	4,8
6	Chron. deform. Gelenkerkrankung	3	5580	1860	699	12,5	4420	5119	+ 461	8,3
7	„ „ Spondylitis	3	5580	1860	1164	20,9	3702	4866	+ 614	11
8	„ „ Gelenkerkrankung	3	4800	1600	994	20,7	2360	3354	+ 1246	25,9
9	„ „ „	3	5580	1860	1110	19,6	3210	4320	+ 1260	29
10	„ „ „	3	4800	1600	850	17,7	1760	2630	+ 2170	45,2
11	Strümpell-Marie sche Krankheit . {	3	5451	etwa 1817	370	6,8	4770	5140	+ 311	5,7
		3	5670	etwa 1890	550	9,7	4794	5344	+ 326	5,7

1) Alle Gewichte sind in Milligramm angegeben.



Aus den mitgeteilten Tatsachen sind Schlüsse allgemeiner und specieller Art erlaubt.

Was die ersteren angeht, so beweisen meine Beobachtungen die nur durch ganz vereinzelte Literaturangaben gestützte Behauptung, dass Stoffwechseluntersuchungen vorstehender Art auf richtiger physiologischer Basis beruhen, d. h. dass der menschliche Organismus das Bestreben zeigt, sich bei nicht allzu reichlicher Zufuhr auf ein gewisses Kalkgleichgewicht einzustellen. In verschiedenen Untersuchungen entsprach die Kalkausfuhr in Urin und Kot — unter Abrechnung gewisser Differenzen, die als Folge von unvermeidlichen Versuchsfehlern aufzufassen sind — der Einfuhr desselben in den Nahrungsmitteln. Aeusserst beweisend erscheinen mir für die Richtigkeit meiner Methode und Technik die fast gleichlautenden zu verschiedenen Zeiten gewonnenen Resultate der doppelt untersuchten Fälle (Nr. 4 und 11; einer normal, einer pathologisch). Damit ist die Berechtigung zur Anstellung derartiger Versuche augenscheinlich. Als berechtigt anzuerkennen sind dann aber auch eventuelle Schlüsse auf eine Störung des Kalkstoffwechselgleichgewichts, die aus abweichenden Resultaten bei Anwendung einwandsfreier Technik und kritischer Würdigung der für Stoffwechseluntersuchungen gesteckten Grenzen abgeleitet werden.

Volle Aufklärung geben meine Untersuchungen über die Frage, ob die quantitative Bestimmung des mit dem Urin ausgeschiedenen Kalks allein genügt, um über den Ablauf des Kalkstoffwechsels ein klares Bild zu erlangen. In den Fällen mit normalem Stoffwechsel schwanken die Werte des Urinkalks zwischen 5,9 pCt. und 35,5 pCt. des mit der Nahrung aufgenommenen Calciumoxyds, bei Vorhandensein einer Stoffwechselstörung zwischen 6,8 pCt. und 20,9 pCt. der Zufuhr. In 6 von 7 Fällen mit Stoffwechselstörung wurde mit dem Urin mehr wie 10 pCt. des Nahrungskalkes ausgeschieden. Diese Tatsache ist ein neuer Beweis gegen die bereits früher verurteilte Auffassung, dass Gelenkkranke, die bei Bettruhe und einer Kalkzufuhr in der beschriebenen Zusammensetzung und Menge nicht mehr als 10 pCt. des aufgenommenen CaO im Urin entleeren, zur Annahme einer Anomalie im Kalkstoffwechsel berechtigen und zur diätetischen Behandlung im Sinne einer Kalkentziehung geeignet sind. Zur Klärung eines der in Frage stehenden Krankheitsbilder bedarf es vielmehr des exacten Stoffwechselversuches mit quantitativer Bestimmung des CaO-Gehaltes in Urin und Kot.

Grosse Schwierigkeit bietet die diagnostische Verwertung der gewonnenen Versuchsresultate. Trotzdem die klinische und röntgenologische Untersuchung Gelenk- und Knochendeformierungen, Knochenverdickungen, Gelenkfixationen und -Subluxationen in verschiedener Intensität fast bei allen Kranken aufdeckte, fand sich im Stoffwechselversuch bei der einen Kategorie der Fälle eine CaO-Retention, während in der anderen der Stoffwechsel ungestört verlief. In 4 von 11 Fällen, in denen stellenweise eine ausserordentlich starke Deformierung der Knochen und Gelenke bestand, hielt sich, von geringen durch Versuchsfehler bedingten Differenzen abgesehen, die CaO-Ein- und Ausfuhr das Gleichgewicht. Von besonderem Interesse sind in dieser Beziehung die beiden Fälle von Strümpell-



Marieschem Symptomenkomplex, die ein glücklicher Zufall mir zuführte: hatte ich bei dem einen derselben (Fall 11) eine deutliche CaO-Retention in doppeltem Versuch feststellen können, so wurde ich anfangs durch die Resultate der Stoffwechseluntersuchung im anderen Falle (Nr. 4) überrascht, die, ebenfalls in zwei Ausführungen, so gut wie normale Resultate ergab, trotzdem die Röntgendiagnose auch bei dieser Kranken deutliche und reichliche Knochenneubildung erkennen liess. Irrtümer in irgend einer Richtung darf ich wohl für ausgeschlossen halten, da gerade in diesen beiden Fällen die Stoffwechseluntersuchung in doppelter Ausführung mit mehreren Monaten Differenz ausgeführt worden war.

Wie ist aber nun eine solche Divergenz zu erklären? Dreierlei Möglichkeiten kommen in Betracht: Einmal kann ein verschiedener Krankheitsprocess vorliegen, insofern als keinerlei Anbau von Knochensubstanz und damit von CaO im erstbeschriebenen Fall stattgefunden hat; dem widersprechen die Resultate der klinischen und röntgenologischen Untersuchung. Zweitens besteht die Möglichkeit, dass neben den im Röntgenbild sichtbaren Knochenneubildungen an anderen Stellen des Skeletts Knocheneinschmelzungen stattgefunden haben, sodass An- und Abbau sich eventuell decken würde; hierfür oder hiergegen lassen sich Beweise kaum erbringen. Drittens muss die Frage ventiliert werden, ob nicht etwa in den Fällen mit normalen Stoffwechselresultaten der Krankheitsprocess zum Stillstand gekommen ist, sodass demzufolge eine Retention von CaO zur Zeit des Versuches nicht mehr in Erscheinung treten konnte. Auch für oder gegen diese Anschauung können wir Beweise nicht erbringen; doch will es mir nach dem Ausfall des zweiten Stoffwechselversuches im zweiten Fall von Strümpell-Striescher Krankheit, der trotz wesentlicher subjectiver und objectiver Besserung der Symptome nach einer ca. 5 Monate lang durchgeführten kalkarmen Ernährung eine Kalkretention in genau dem gleichen Verhältnis wie zu Anfang der Behandlung aufdeckte, scheinen, als ob eine solche Besserung oder gar ein Stillstand der Erkrankung sich nicht sehr schnell und so ausgeprägt — und vor allem nicht durch Rückkehr zum Kalkgleichgewicht — im Stoffwechselversuch anzeigen würde. Auf Grund dieser Tatsachen glaube ich als wesentlichstes Resultat meiner Untersuchungen betonen zu dürfen, dass mit Hilfe eines Kalkstoffwechselversuches bei negativem Ausfall desselben keinesfalls eine klinische Diagnose nach irgend einer Richtung hin erhärtet werden kann. Es ist vielmehr die sichere Erkenntnis gewonnen, dass nur eine im CaO-Stoffwechselversuch nachgewiesene Retention in diagnostischer Hinsicht verwertbar ist, während ein normaler Ablauf des Stoffwechselversuches nicht gegen die Diagnose einer chronischen Knochen- bzw. Gelenkerkrankung spricht; wir erhalten lediglich Aufklärung darüber, ob in diesem oder jenem Falle zur Zeit der Untersuchung eine mehr oder weniger lebhafte Fixierung von Calcium vor sich geht, die dann natürlich die klinisch erkennbaren Krankheitssymptome bedingt hat. (In gleicher Weise habe ich in meiner ersten Mitteilung über Purinstoffwechseluntersuchungen mich dahingehend festgelegt, dass normale Stoffwechselversuchsresultate das Vorliegen einer gichtischen Erkrankung keineswegs ausschliessen.)



Als nicht unwichtig wollen mir die Resultate Hirschbergs in den beiden Fällen von Gicht (Nr. 12 u. 13, Tabelle II) in der von mir modificierten Auffassung, sowie auch der Befund Belgardts in dem einen Fall von acutem Gelenkrheumatismus (Fall 3, Tabelle II) erscheinen. In diesen Untersuchungen zeigte sich ein starker Ausschlag der Bilanz nach der negativen Seite, sodass also auch aus derartigen Befunden einer Ausschwemmung eventuell brauchbare Fingerzeige für die Diagnostik zu gewinnen wären.

Trotz der vorgenommenen Einschränkung — dass nur eine wesentlich positive oder negative, nicht aber eine balancierende Bilanz zu diagnostischen Schlüssen berechtigt — sinkt der Wert der beschriebenen Stoffwechseluntersuchungen nun keineswegs; denn wenn auch die Resultate derselben für die Einordnung des in Frage stehenden Krankheitsfalles in eines der Schemen der Schulmedicin nicht die Möglichkeit geben, so bieten sie doch überaus wertvolle Handhaben für die Therapie. In allen meinen Fällen, in denen der Stoffwechselversuch eine wesentliche Retention von CaO verriet, brachte eine längere oder kürzere Zeit fortgesetzte Ernährung mit kalkarmer Diät — sofern dieselbe durchführbar war — eine wesentliche Besserung der subjectiven und objectiven Krankheitssymptome (Nachlassen der Schmerzen, Behebung von Bewegungsbeschränkungen in gewissem Grade usw.). Dass natürlich knöcherne Ankylosen oder allzu reichliche Knochenanlagerungen, deren Beginn in schweren Fällen schon jahrelang zurücklag, durch ein solches diätetisches Regime nicht zum Verschwinden gebracht werden können, dürfte selbstverständlich sein.

Zusammenfassung.

1. Bei nicht zu reichlicher Zufuhr von CaO (tägliches Optimum zwischen 1500 und 2000 mg bei vorwiegender Milchnahrung) stellt sich der gesunde menschliche Organismus in ein Kalkgleichgewicht ein, derart, dass die Kalkausfuhr in Urin und Kot sich in gewissen Grenzen mit der Einfuhr deckt.

2. Die Tatsache des Vorhandenseins eines solchen Kalkgleichgewichts beim Gesunden berechtigt zur Anstellung von Kalkstoffwechseluntersuchungen in der näher beschriebenen Form.

3. Bei Anstellung derartiger Stoffwechselversuche darf man sich nicht auf die quantitative Bestimmung des Urinkalks allein beschränken; ein exacter Stoffwechselversuch mit quantitativer Bestimmung des CaO-Gehaltes in Urin **und** Kot muss verlangt werden.

4. In vielen Fällen chronischer deformierender Knochen- bzw. Gelenkerkrankung findet sich im Kalkstoffwechselversuch eine Störung der Bilanz nach der positiven Seite.

5. In Fällen von chronischer Gicht oder von subacutem Gelenkrheumatismus (von Noorden und Belgardt) kann eine Ausschwemmung von Kalk beobachtet werden.



6. Nur eine im Stoffwechselversuch nachgewiesene **Retention** bzw. **Ausschwemmung von CaO** berechtigen zu Schlussfolgerungen, denn selbst in Fällen schwerer Erkrankung kann ein normaler Stoffwechselablauf beobachtet werden.

7. Therapeutisch empfiehlt sich in Fällen, in denen im exacten Stoffwechselversuch (Urin + Kot) eine Kalkretention nachgewiesen worden ist, eine diätetische Behandlung in Form einer kalkarmen Ernährung (cf. die Vorschläge Hirschbergs). Dieselbe führt zur subjectiven und objectiven Besserung, hat aber keinen Einfluss auf den weiteren Ablauf des Kalkstoffwechsels. Natürlich sind die übrigen therapeutischen Massnahmen bei der Behandlung derartiger Kranker, vor allem die Massage der atrophischen Musculatur, nicht zu vernachlässigen.

8. Eine Anzahl der beschriebenen Fälle boten mehr oder weniger deutliche Symptome einer Störung der inneren Secretion (Exophthalmus, Graefe, Moebius, Thyreoideavergrösserung, relative Lymphocytose, Eosinophilie, Menstruationsanomalien).

9. Die gleichzeitige Untersuchung des Purinstoffwechsels ergab in einem Falle einen normalen Ablauf desselben; in einem zweiten Falle bestand eine geringfügige Retention im endogenen sowie eine verschleppte Ausscheidung im exogenen Harnsäurestoffwechsel.

10. Ueber die Fragen, ob etwa eine primäre Stoffwechselstörung in irgend einer Richtung zu den beschriebenen Kalkablagerungen führt oder ob lediglich der einfache Aufbau von neuer Knochensubstanz Kalk aus dem Allgemeinhaushalt entzieht, soll auf Grund vorstehender Untersuchungen kein Urteil gefällt werden.



XIX.

Aus dem pathologischen Institut der Universität zu Würzburg.

Leberglykogen und Diabetes mellitus.

Von

Prof. **Konrad Helly,**

Prosektor am Institut.

Die folgenden Ausführungen haben die Tatsache zum Ausgangspunkt, dass in der pathologischanatomischen Literatur einerseits, in der klinisch-experimentalpathologischen andererseits ein wesentlicher Unterschied darin besteht, wie das Verhalten des Leberglykogens beim Diabetes mellitus dargestellt wird. Es ist dies um so auffallender, als seit Minkowskis bekannter grösserer Abhandlung, in welcher diese Gegensätzlichkeit zum ersten Male deutlich zum Ausdruck kommt, bereits 20 Jahre verflossen und innerhalb dieser Zeit verschiedene Arbeiten erschienen sind, in welchen diese Frage eine wichtige Grundlage der jeweils angestellten Betrachtungen bildet.

In Kürze lässt sich diese Gegensätzlichkeit dahin zusammenfassen, dass von ersterer Seite in den gebräuchlichen Lehrbüchern, also gewissermassen als Lehr- und Schulmeinung, die Glykogeninfiltration der Leber als beim Diabetes mellitus zur Beobachtung kommende Erscheinung verzeichnet wird. In diesem Sinne drücken sich mehr oder minder übereinstimmend beispielsweise aus die Lehrbücher von Aschoff, Kaufmann, Ribbert, Schmaus-Herxheimer (insbesondere mit Bezug auf das Kernglykogen), sowie Schwalbe. Von der anderen Seite wird nicht minder übereinstimmend daran festgehalten, dass die schwere Form dieser Erkrankung, besonders im experimentellen Pankreasdiabetes, durch raschen und mehr oder minder vollständigen Glykogenschwund in der Leber gekennzeichnet sei und auch da gewann diese Darstellung eine gleiche Bedeutung, wie jene andere in der pathologischen Anatomie; ja sie erlangte sogar ausschlaggebende Bedeutung durch den Umstand, dass sie zu einer wichtigen Grundlage der Theorien über den Diabetes wurde. In diesem Sinne hatte sie schon Minkowski in der genannten Arbeit verwertet und die gleiche Rolle spielt sie in den beiden gegenwärtig namhaftesten monographischen Darstellungen der Zuckerkrankheit von Naunyn und v. Noorden.

Von vornherein ist nun als am wahrscheinlichsten anzunehmen, dass die Angaben beider Seiten zutreffen, für jede aber gewisse Sonderbedingungen in Frage kommen, die eben nur für das beziehungsweise Beobachtungsmaterial der betreffenden Arbeitsrichtung gelten. Um also die Befunde beider genannten Richtungen miteinander in Einklang zu



bringen, wird es nötig sein zu erforschen, wodurch jeweils der Glykogenschwund bedingt sein könnte, oder, wofern diese Frage sich nicht eindeutig sollte lösen lassen, zumindest festzustellen, ob derselbe tatsächlich jene ausschlaggebende Bedeutung für das Zustandekommen schwerer Diabetesformen beanspruchen darf, welche ihm diesbezüglich zugeschrieben wird.

Da muss nun hervorgehoben werden, dass Minkowski selbst sich keineswegs in diesem Sinne bindend ausgesprochen hat. Seine diesbezügliche Zurückhaltung ist wohl in erster Linie eine Folge seiner Beobachtung, dass die linksdrehenden Kohlehydrate zum grossen Teil im Organismus verwertet, zum Teil aber in Traubenzucker umgewandelt und als solcher ausgeschieden werden. Wichtig war dabei die Feststellung, dass im Organismus des pankreasdiabetischen Tieres aus linksdrehendem Kohlehydrat ein rechtsdrehendes Glykogen gebildet wird, während ein solches nach Zufuhr rechtsdrehender Kohlehydrate nicht zur Ablagerung gelangt. Damit war zunächst einmal erwiesen, dass weder die Bildungs-, noch die Ablagerungsfähigkeit des Glykogens in einem notwendigen Zusammenhang, sei es als Ursache, sei es als Folge, mit dem Diabetes stehen müsse. Minkowski betrachtet wohl einen solchen Zusammenhang als gegeben, lässt es aber als fraglich erscheinen, ob die vorausgesetzte Umwandlung des Glykogens in Zucker als Ursache für die Glykosurie angesehen werden kann, oder ob sie nicht vielleicht erst die Folge des Diabetes sei. Ganz richtig fällt die Bemerkung, dass es schwer einzusehen sei, warum das aus Traubenzucker stammende Glykogen sofort wieder saccharificiert werden soll, wähend das aus Lävulose gebildete sich in sehr erheblicher Menge in der Leber, wie in den Muskeln anhäufen kann. Viel plausibler sei unzweifelhaft die Annahme, dass das Pankreas in der Norm irgend eine besondere Function bei dem Verbrauche des Zuckers zu erfüllen habe und dass der Ausfall dieser Function die Ursache des Diabetes sei. Sinngemäss nimmt Minkowski auch weiter an, dass für den normalen Verbrauch der Dextrose die Mitwirkung des Pankreas erforderlich sei, hingegen nicht für den Verbrauch der Lävulose.

Obgleich diese Ansichten des Genannten in der Folgezeit vielfach citiert wurden und als hinlänglich bekannt angesehen werden dürfen, mögen sie doch hier wieder Platz finden, da aus ihnen wohl nicht immer die richtigen Folgerungen gezogen wurden und ferner, weil gerade die Forschungen der jüngeren Zeit darauf hinzuweisen scheinen, dass die wichtigste Quelle der diabetischen Stoffwechselstörung nicht auf dem Wege Glykogen-Zucker oder umgekehrt zu suchen sei, sondern wahrscheinlich viel eher in Hemmungen des Zuckerverbrauches in den Geweben. Diese Form der Störung erscheint aber, wie man sieht, in den Minkowskischen Ausführungen bereits ins Auge gefasst.

Ist nun die Anschauung richtig, dass der extreme Glykogenschwund, wie er im experimentellen Pankreasdiabetes beschrieben wird, nicht zur Charakteristik des genuinen menschlichen Diabetes gehört, selbst wenn man auch diesen als pankreatogene Störung betrachtet, dann geht daraus hervor, dass das experimentelle und das natürliche Krankheitsbild einander nicht so vollständig entsprechen können, wie vielfach angenommen wird.



Diese Schlussfolgerung müsste an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn es gelingt, das Experiment so zu leiten, dass trotz andauernder hochgradiger Glykosurie der Glykogenschwund vermieden oder doch wenigstens merklich gehemmt würde. Nun hatte Minkowski selbst ja schon die Beobachtung gemacht, dass nach partieller Pankreasexstirpation der Glykogenschwund erst dann einsetzt, wenn der zurückgelassene Pankreasrest dem völligen Schwund anheimfällt und damit die schwere Glykosurie einzutreten beginnt. An anderer Stelle (Helly 12) habe ich bereits darauf verwiesen, dass, nach dem anatomischen Bilde betrachtet, ebensowenig das Experiment der Totalexstirpation als der schliessliche völlige Pankreasuntergang nach Partialexstirpation dem menschlichen Diabetes entspricht, wie ja auch ein wesentlicher Unterschied (Helly 13a) zwischen der Kachexia strumipriva nach Schilddrüsentotalexstirpation und etwa dem Myxödem nach Schilddrüsenerkrankung ist. Dass aber Minkowskis Angabe über den Glykogenschwund im Experiment leicht zu bestätigen ist, haben wiederholte Nachuntersuchungen bewiesen und ersah ich auch aus eigenen Versuchen.

Es lag nun der Gedanke nahe, den Versuch zu unternehmen, ob sich nicht schwere Glykosurie nach Partialexstirpation bei Verhinderung des Pankreasunterganges erzielen liesse. Der Weg hierzu schien durch die Versuche Sandmeyers sowie Abelmanns gegeben, wobei nach Partialexstirpation Pankreaszusatz zur Nahrung eine bessere Ausnützung derselben und offenbar im Zusammenhang damit ein rascheres Eintreten der Glykosurie ergeben hatte. Allerdings waren diese Versuche in der gewöhnlich üblichen Weise unternommen worden, d. h. unter Belassung eines vom Darme vollständig abgeschalteten und daher dem schliesslichen völligen Schwunde anheimfallenden Drüsenrestes. Es war also zu erwarten, dass unter Belassung eines genügend kleinen darmständigen Restes in natürlicher Verbindung mit seiner Mündung ein ähnliches Ergebnis, wie in den Versuchen der Letztgenannten, erzielt werden dürfte, jedoch ohne das zu vermeidende Untergehen des Drüsenrestes. Daraufhin unternommene Versuche, über welche ich in Kürze bereits berichtet habe (Helly 12, 13), ergaben bald eine Bestätigung dieser Annahme.

Leider war mir die Tatsache entgangen, dass bereits im Jahre 1910 eine gleiche Versuchsanordnung von Thiroloix et Jacob gewählt worden war. Um so erfreulicher ist die Uebereinstimmung im Versuchsergebnis, da dieselben gleichfalls die Angabe gemacht hatten, dass es auf diesem Wege gelingt, einen experimentellen Diabetes von längerer Dauer und ohne die extreme Abmagerung zu erzielen, welche die gewöhnliche Versuchsanordnung begleitet und die gleichfalls nicht dem gewöhnlichen Durchschnittsbild des menschlichen Diabetes entspricht, selbst wenn derselbe tödlich verläuft, sondern nur ganz gewissen Formen zukommt.

Was nun meine eigenen Beobachtungen betrifft, erstrecken sich dieselben auf Exstirpationsversuche an insgesamt 31 Hunden sowie auf einige normale als Vergleichsobjekte benutzte Controlltiere. Es wurden teils Total- und Partialexstirpationen nach der alten Methodik geübt, teils wurde der soeben erwähnte neuere Weg der Partialexstirpation mit Belassung eines darmständigen Restes samt seiner Mündung eingeschlagen. Die Beobachtungsdauer erstreckte sich von wenigen Tagen bis zu 5 Monaten.

Während der Versuchszeit erhielten die Tiere teils Pferdefleisch, teils gemischte Kost; ja es erwies sich sogar wiederholt als geradezu schädlich, ausschliesslich nur Fleisch zu geben und deshalb wurden Wirtshausabfälle, Milch, statt Pferdefleisch auch Rindermagen und dergleichen Abwechselungen befolgt.

Die Totalexstirpationen ergaben insgesamt eine volle Bestätigung des rapiden Glykogenschwundes in der Leber. Um diesbezüglich ein tunlichst sicheres Urteil gewinnen zu können, wurde grundsätzlich jedem Tier zugleich mit der Pankreasexstirpation auch ein kleines Stückchen Leber entnommen, an welchem nur der histologische Glykogennachweis geführt wurde, während nach Beendigung des Versuchs jeweils dieser Nachweis sowohl histologisch als auch quantitativ nach Pflüger durchgeführt wurde. Infolge dieser regelmässigen Controllen konnte wiederholt ein bedeutendes Schwanken im normalen Glykogengehalt beobachtet werden, ohne dass Krankheitserscheinungen hierfür eine Erklärung geboten hätten, selbstverständlich auch ohne Bestehen einer Glykosurie. Nicht mit Unrecht mahnt daher Pflüger zu besonderer Vorsicht bei allen Beurteilungen des Ergebnisses von Glykogenversuchen. An dem Endergebnis, dem völligen oder fast völligen Glykogenschwund nach Pankreastotalexstirpation, ist jedoch nicht zu zweifeln. In den günstigsten Fällen liessen sich nur noch 0,065 pCt. Glykogen in der Leber nachweisen, für gewöhnlich aber bedeutend weniger, wofern eine quantitative Bestimmung überhaupt noch möglich war.

Merklich anders stellt sich jedoch das Ergebnis nach Partialexstirpation auf Grund der neueren Methode. Während bei diesen Versuchstieren der Zuckergehalt im Harn sich dauernd auf einer namhaften Höhe erhalten liess — im Durchschnitt 8—10 pCt. — und die Tiere gleichzeitig sich dauernd anscheinend völlig wohl befanden, im Gewicht nur wenig abnahmen und zeitweise sogar darin constant blieben, vermochte ich doch beispielsweise in einem Falle (XXVI) nach einer Versuchszeit von 5 Monaten noch 0,3 pCt. Glykogen nachzuweisen, also eine, wenn auch verminderte, so doch wesentlich höhere Menge als nach Totalexstirpation. Gerade dieser Versuch ist aber noch dadurch bemerkenswert, dass es sich um einen Hund handelte, welcher schon im normalen Controllstück einen verhältnismässig geringen Glykogengehalt zeigte und als ihm nach 2 Monaten wieder ein kleines Leberstückchen zur Glykogencontrolle entnommen wurde, in diesem eine nur unwesentliche Verminderung, soweit sich dies histologisch beurteilen lässt, gegen den Anfangszustand erkennen liess. Einen gleichen Schlusswert des Leberglykogens beobachtete ich in einem anderen Versuch (XXIX) nach $2^1/_2$ monatiger Dauer, nach welcher Zeit der Hund wegen beginnender Schwäche getötet wurde und nun bei der Obduction nebst reichlichen Askariden im Darm eine locale abgesackte Eiterung zwischen den Darmschlingen im Operationsgebiet zeigte.

Derartige Complicationen beeinflussen jedoch das Versuchsergebnis in einem ganz erheblichen Grade. Nicht nur, dass die Tiere einen plötzlichen Gewichtsverlust aufweisen, der nur sehr schwer, wenn überhaupt, wieder hereinzubringen ist, wofern sie nicht vollends rasch zugrunde

gehen, auch im Glykogengehalt der Leber drücken sich solche Störungen sehr deutlich aus. So konnten wiederholt nach Partialexstirpationen der älteren Methode (XVIII) und der neueren (XIII, XXII, XXX), wenn der Tod schon in den ersten Tagen infolge von Complicationen eingetreten war, nur Spuren von Glykogen nachgewiesen werden. Zum Teil stimmen diese Beobachtungen mit den Erfahrungen überein, welche Meixner am menschlichen Leberglykogen bei verschiedenen Todesarten sammelte. Danach hängt dessen Menge in der Leiche in erster Linie von der Todesart ab und zwar zunächst von der Länge der Zeit, die vom Nachlassen der lebenswichtigen Functionen bis zu deren Stillstand vergeht. Dabei könne das Glykogen in kurzer Zeit sehr beträchtlich abnehmen.

Hatte sich nun in meinen Versuchen der Glykogenschwund zwar nicht vollkommen verhindern lassen, geht doch andererseits aus ihnen hervor, dass seine Stärke und die Höhe und Dauer der Glykosurie nicht in jenem zwingenden Verhältnisse zueinander stehen müssen, wie dies vielfach angenommen wird, sondern dass es sich viel eher um Parallelerscheinungen handelt, möglicherweise bewirkt durch den Ausfall bestimmter Pankreasfunctionen, welche nicht einmal für beide die gleichen sein müssen. Anderenorts (Helly 13b) habe ich diese Auffassung bereits zu begründen versucht; hier seien nun noch einige weitere Tatsachen und in der Literatur niedergelegte Beobachtungen angeführt, welche diese Auffassung ebenfalls rechtfertigen dürften.

Was zunächst den Glykogenbefund in der Leiche an Diabetes Verstorbener betrifft, sei hier, abgesehen von den eingangs herangezogenen Lehrbuchverweisungen, auf die Arbeiten Gierkes und Rosenbergs sowie die von Pflüger gegen den angeblichen Glykogenschwund citierten Beobachtungen Ehrlichs am Lebenden und Külz' verwiesen, welche erkennen lassen, dass keine Berechtigung gegeben ist, den Befund des Glykogenschwundes, wie er im Experiment unter gewissen Voraussetzungen aufzutreten pflegt, ohne weiteres auf die menschliche Pathologie zu übertragen oder gar zur Grundlage der Theorien über den Diabetes zu machen. Besonders charakteristisch ist in dieser Beziehung eine Beobachtung Ehrlichs an der Leiche. Bei einem 25jährigen Mädchen war nach einjähriger Krankheitsdauer mit merklicher Abmagerung von 46,35 kg auf 36,20 kg und terminaler Pneumonie, wobei schliesslich auch der Appetit darniederlag, der Tod eingetreten. Bei der Section fand sich im Pankreas reichliche Bindegewebsvermehrung auf Kosten des Parenchyms, im ganzen also ein Fall, welchen wir zu den schweren Formen akuteren Verlaufes bei jugendlichen Individuen rechnen dürfen und für die man am ehesten zur Annahme geneigt sein könnte, dass das Experiment der Totalexstirpation ein geeignetes Vergleichsobject schaffe. Gerade in diesem Falle fand sich jedoch in der Leber ein so reichlicher Glykogengehalt (leider ohne quantitative Angabe), dass Ehrlich sich veranlasst sah, eine diesbezügliche Abbildung zu geben, auf welcher man tatsächlich alle Leberzellen durch Jod sattbraun gefärbt bemerkt. Meixner knüpft hieran die sehr zutreffende Kritik: „Allerdings wäre gerade in diesem Falle mit Rücksicht auf die dem Tode vorangehenden Erscheinungen der grosse Glykogengehalt nicht zu erwarten."



Reste von Glykogen waren übrigens in Ehrlichs Fällen fast stets nachzuweisen, wobei auch schon des Kernglykogens Erwähnung getan ist, allerdings, wie es scheint, ohne dass diese topographische Beziehung richtig erkannt worden wäre. Unter den Fällen mit viel Glykogen in der Leber werden besonders auch solche hervorgehoben, wo während des Lebens strenge Fleischdiät beobachtet war.

Unter meinen eigenen Beobachtungen verfüge ich nebst glykogenarmen Fällen beispielsweise auch über einen Fall eines im typischen Coma verstorbenen 24jährigen Diabetikers, welcher bei milder Jahreszeit (September) erst am folgenden Tage zur Obduktion kam und dabei noch 0,45 pCt. Glykogen in der Leber aufwies, welche Quantität auf mindestens $^1/_2$ pCt. zu erhöhen ist, wenn man erwägt, dass mir Controllversuche am Hunde ergaben, dass bei Aufbewahrung des Organes im Kühlschrank der Glykogengehalt von 24 zu 24 Stunden in den Verhältnissen von 3,5 : 3,0 : 2,5 absinkt. Bezeichnend für die Wirksamkeit von Complicationen ist eine andere Beobachtung, in welcher es sich um einen fettleibigen 43jährigen Diabetiker handelte, welcher zwar nur den dritten Teil des vorbezeichneten Glykogengehaltes aufwies, welcher aber an den septischen Folgen einer sehr schweren, mit ausgebreiteter Vereiterung einhergegangener Furunculose zugrunde gegangen war. Es stimmt diese Beobachtung vollkommen mit denen im Tierversuch überein, die eben auch zeigen, dass es umso eher gelingt, den Glykogenschwund in der Leber zu hemmen, je weniger Complicationen der verschiedensten Art in Frage kommen, wie insbesondere eiternde Processe, Diarrhoen u. dgl.

Wenn nun auch nicht zu verkennen ist, dass auch ein Glykogengehalt von $^1/_2$ pCt. eine Verminderung gegenüber der Norm bedeutet — Naunyn bezeichnet sogar den Befund von Külz mit 0,6 pCt. als „also auch sehr wenig“ —, so liegt m. E. das Schwergewicht der Betrachtung nicht so sehr im Vergleich mit der Norm, als vielmehr in dem mit dem Befund nach Totalexstirpationen einerseits, nach partiellen der neueren Methode andererseits; denn es zeigen diese, trotzdem bei ihnen die Höhe der Glykosurie mindestens gleichen Grades, ihre Dauer aber bedeutend länger ist, als bei jenen, doch nicht den extremen Glykogenschwund derselben. Es besteht also ein augenscheinlicher Mangel an Congruenz zwischen der Höhe der Zuckerausscheidung und dem etwa erzielten Glykogenschwund und lässt daher vermuten, dass derselbe nur eine Secundärerscheinung darstellt.

Tatsächlich wurden solche Unstimmigkeiten schon von Verschiedenen gefühlt und mehrfach zu erklären versucht. Naunyn, welcher bekanntlich die Glykogenverarmung der Organe, speziell der Leber, als „Dyszoamylie“ bezeichnete, bemerkt, dass man mit Rücksicht auf die Hyperglykogenie eher eine Glykogenbereicherung der Leber erwarten müsste, als eine Verarmung, im Gegensatz zum Verhalten bei gesteigertem Zuckerverbrauch, z. B. durch gesteigerte Muskeltätigkeit. Es erscheine daher als sehr unwahrscheinlich, dass diese Verarmung der Leber und Muskeln an Glykogen beim Diabetischen als einfache Folge des Zuckerhungers im Organismus anzusehen sei. „Wir kommen also dahin, dass der beim Diabetes mellitus bestehende Glykogenmangel in den Organen der Aus-

druck einer besonderen, dieser Krankheit eigentümlichen Störung des Zuckerstoffwechsels sei". Die Dyszoamylie bewirke eine Störung der Regulierung des Zuckergehaltes im Blut und dadurch die Glykosurie.

Pflüger hält daran fest, dass selbst bei der schweren Form des Diabetes eine kräftige Glykogenbildung in der Leber vorhanden sein kann, jedoch wandle die mächtige Fermentwirkung das Glykogen nur wieder sofort in Zucker um. „Ist diese Wirkung stärker als die Bildung des Glykogens, so ist die Leber bald frei von Glykogen".

Nach v. Noorden lässt sich die gewaltige Höhe der Zuckerproduction in schweren Diabetesfällen trotz eiweissarmer und kohlehydratfreier Kost nur auf dem Umwege über die Fettsäuren erklären, die überhaupt keine Glykogenbildner sind, weder direct noch indirect. Der Genannte versucht auch eine Erklärung für das widersprechende Verhalten des Lävulosefütterungsversuches mit reichlichem Glykogenansatz gegenüber dem gegensätzlichen Verhalten bei Dextrosefütterung damit zu erbringen, dass eine Verschiedenheit beider Glykogenarten bestünde, stösst jedoch diesbezüglich auf die gegenteilige Ansicht z. B. von Biedl, welcher ebenso wie Naunyn einen derartigen Unterschied nicht anerkennen will. Wenn v. Noorden vermutet, dass das intracellulare Kohlehydrat (Glykogen) zum Abbau der Acetonkörper nötig ist und weiterhin die Gefahr der Acetonurie im Auftreten des Coma erblickt, so ergäbe sich daraus ein Zusammenhang zwischen Glykogenschwund und Coma, mit welchem beispielsweise meine oben mitgeteilte Beobachtung im Widerspruch steht.

Geht schon aus all diesem hervor, dass zwischen dem Glykogengehalt der Leber und der in Blut und Harn zum Ausdruck kommenden Störung des Zuckerstoffwechsels beim Diabetes keineswegs eine derartig gesetzmässig bindende Beziehung bestehen muss, wie dies vielfach angenommen wird, so wird dies noch deutlicher aus jenen schon oben erwähnten Beobachtungen Ehrlichs von stärkerem Glykogengehalt trotz reiner Fleischdiät. Wäre der angeblich so regelmässige Glykogenschwund wirklich von ausschlaggebender Bedeutung für die pathologische Zuckerausscheidung, dann müsste man ganz besonders in derartigen Fällen eine vollkommene Glykogenverarmung erwarten, wenn sie, wie im Experiment der Totalexstirpation schon sonst unter allen Umständen einträte. Dass aber die genannten Beobachtungen kein Unicum darstellen, geht auch aus der noch älteren Angabe von Külz hervor, in welcher es sich um einen 27jährigen Diabetiker handelte, der vor seinem Tode ebenfalls strenge Fleischdiät befolgte und in seiner Leber nennenswerte Glykogenmengen beherbergte — Külz beziffert sie auf mindestens 10—15 g im ganzen Organ —, was umso bemerkenswerter ist, als genügend Bedingungen für einen weitgehenden Glykogenschwund gegeben gewesen wären. Der Tod war nämlich nach 28stündiger Agone eingetreten, 34 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme, und die Obduction war nach 12 Stunden vorgenommen worden.

Ebensowenig, wie der Glykogenschwund für den Diabetes charakteristisch ist, gehört auch das gegensätzliche Verhalten nach Dextrose- bzw. Lävulosefütterung zu einer derartigen Charakteristik. Dies geht deutlich aus Neubauers Versuchen hervor, welcher nach Phosphor-



vergiftung, nach welcher es zu einem raschen Glykogenschwund in der Leber kommt, die gleiche Gegensätzlichkeit bemerken konnte. Andererseits haben aber Frank und Isaac (11a) die Beobachtung gemacht, dass bei phosphorvergifteten Tieren trotz dieses starken Glykogenschwundes sich nach Pankreasexstirpation doch noch eine bedeutende Glykosurie einstellt, und daraus den Schluss gezogen, dass dieselbe nur eine Folge von Beeinträchtigung des Zuckerverbrauches in den Organen sein könne, da ja eine übermässige Zuckerproduction in der Leber nicht mehr möglich wäre.

Es ist gewissermassen nur ein weiteres Glied in der Kette der Beweise gegen die unbedingte Zusammengehörigkeit eines angeblich regelmässigen Glykogenschwundes mit pathologischer Zuckerausscheidung, wenn Frank und Isaac (11b) an weiterer Stelle darüber berichten, dass der rapide Glykogenschwund in der Leber nach Phosphorvergiftung zu keiner Zeit von Hyperglykämie gefolgt ist und eine Erklärung hiefür darin suchen, dass offenbar das Glykogen hiebei in der Leber in Milchsäure verwandelt werde, daher deren Vermehrung im Harne. Immerhin glauben jedoch die Genannten den Pankreasdiabetes als Störung der Glykogenfixation betrachten zu sollen.

Nun hat aber Pollak (09a) bei hungernden Kaninchen und Hunden, auch solchen, welche durch Strychninkrämpfe völlig glykogenfrei gemacht worden waren, durch wiederholte Zufuhr von Adrenalin in steigenden Dosen Glykogenaufstapelung in der Leber beobachten können und zwar in einer Höhe, wie sie sonst nur bei kohlehydratgefütterten Tieren zur Beobachtung komme. Die Muskeln waren dabei völlig oder fast völlig glykogenfrei. Da nun aber die Tiere dabei im Hunger gleichwohl Zucker im Harn ausschieden, verlegt Pollak dessen Quelle in eben dieses Leberglykogen und so sehen wir, dass in durchaus widersprechender Weise von verschiedenen Autoren das eine Mal der Glykogenschwund der Leber, das andere Mal die Glykogenvermehrung in derselben als Quelle der pathologischen Zuckervermehrung in Anspruch genommen wird. In einer zweiten Arbeit bringt Pollak (09b) denn auch zum Ausdruck, dass die Frage der Abhängigkeit einer Glykosurie vom Glykogenbestand schwierig zu beantworten sei. Immerhin scheine der Pankreas- und Phloridzindiabetes nicht an die Anwesenheit von Glykogen in der Leber gebunden zu sein.

Damit soll nun freilich nicht etwa in Abrede gestellt werden, dass im Leberglykogen eine Zuckerquelle zu erblicken ist, wie dies schon den bekannten Claude Bernardschen Feststellungen entspricht. Unter gewissen Umständen mag denn auch eine Hyperglykämie und Glykosurie ausschliesslich auf diese Quelle zu beziehen sein. So vermochte Elias, z. T. in Gemeinschaft mit Kolb, zu zeigen, dass es gelingt, durch verhältnismässig geringe Säuremengen Glykogen aus der Leber zu mobilisieren, wodurch Hyperglykämie und Glykosurie entsteht, was durch positive Serienversuche an glykogenreichen, durch negative Versuche an glykogenarmen Tieren bewiesen wurde. Es ist jedoch eben durch solche Versuche ein Gegenbild gegen die oben erwähnten Versuche von Frank und Isaac geschaffen (Erzeugung von Pankreasdiabetes an glykogenarmen Tieren) und damit gezeigt, dass für den Zuckergehalt in Blut und Harn sehr verschiedene Quellen in Betracht gezogen werden müssen,



wie dies ähnlich ja auch für den Glykogenschwund in der Leber gilt. Die vorstehenden Citate aus der Literatur geben dafür genügend Belege, denen als weiteres Beispiel die Angabe von Grünwald angereiht werden kann, welcher fand, dass jede bilaterale schwere Nierenschädigung zur gleichen Erscheinung führt. Andererseits wissen wir aber aus vielfältigen Obductionserfahrungen, dass ein namhafter Glykogenschwund vorhanden sein kann, ohne dass diabetische Erscheinungen während des Lebens bestanden hätten.

Wie wir sahen, hat bereits Minkowski dem Gedanken eines im Diabetes gestörten Zuckerverbrauches Raum gegeben, wie sich zu einer ähnlichen Betrachtung auch Frank und Isaac veranlasst sahen. Eine besondere Stütze findet dieser Gedanke nun durch die Versuche von Knowlton und Starling, welche mit Hilfe des künstlichen Herz-Lungenkreislaufes von Hunden nachweisen konnten, dass Durchströmung mit Blut eines pankreasdiabetischen Tieres den normalen Zuckerverbrauch des Herzens von ca. 4 mg auf ein Minimum reduziert, während umgekehrt das Herz des pankreasdiabetischen Hundes bei Durchströmung mit dem Blut eines normalen Tieres wieder ungefähr normalen Zuckerverbrauch zeigt. Offenbar produciere also das Pankreas normalerweise in das Blut eine für die Assimilation und den Verbrauch des Zuckers notwendige Substanz.

Diesen Versuchen misst auch Biedl grosse Bedeutung bei, welcher ebenfalls bemerkt: „Die Ausschüttung der Glykogenvorräte kann nicht die einzige Quelle für die Zuckervermehrung im Blute darstellen. Denn sie ist unabhängig von dem Glykogenbestande". Doch betrachtet Biedl den Wegfall der Pankreastätigkeit als Ursache für die Verhinderung der Glykogenstapelung und der Entfernung der normalen Hemmungen des Glykogenzerfalles und der Zuckerbildung. Dadurch werde Ausschüttung und rascherer Abbau des Glykogens, Glykolyse, Hyperglykämie und Glykosurie veranlasst.

Kehren wir nun zur eingangs vollzogenen Fragestellung zurück, so können wir jetzt eher die Befunde der pathologisch-anatomischen und der klinisch-experimentellen Arbeitsrichtung mit einander in Einklang bringen, bzw. die vorhandenen Verschiedenheiten überbrücken. Zunächst einmal hat sich ergeben, dass die pathologisch-anatomische Angabe des erhaltenen und bisweilen sogar reichlichen Glykogenbestandes in der Leber beim Diabetes mellitus des Menschen zu Recht besteht, wie ja auch in jüngster Zeit wieder von Loeschke bestätigt wurde. Daraus allein geht schon hervor, dass alle jene Versuche der künstlichen Erzeugung eines dem menschlichen Diabetes analogen Bildes beim Tier, in welchen ein Glykogenschwund als ständige Regel auftritt, nicht ihrem beabsichtigten Zweck wirklich gerecht werden. Man kann nicht dagegen einwenden, dass die Totalexstirpation nur gleich die schwerste Form des Diabetes schaffe, denn wir sahen ja, dass im menschlichen Krankheitsbild auch bei dieser eine glykogenreiche Leber zur Beobachtung kommen kann, bisweilen sogar wider alles Erwarten.

Da sich nun gezeigt hat, dass sich mit Hilfe der Partialexstirpation des Pankreas unter Belassung eines darmständigen Restes in natürlicher Verbindung mit seiner Mündung ein dem genuinen Krankheitsbilde besser angenäherter Symptomencomplex erzielen lässt und dabei auch der



Glykogenschwund wesentlich eingeschränkt werden kann, so geht daraus weiter hervor, dass das Bild nach Totalexstirpation überhaupt eine übertriebene Folge der ebenfalls übertriebenen Versuchsbedingungen darstellt, in welcher der Glykogenschwund ein secundäres Moment bedeutet, eventuell eine Parallelerscheinung als Folge der vollständigen Pankreasausschaltung, wie diese ja auch nach den von Fleckseder bestätigten Versuchen Lombrosos zu einer Störung des Fettstoffwechsels durch Ausfall einer innersecretorischen Function führen kann. Alle diese Störungen, inbegriffen der vermehrten Zuckerausscheidung, mögen wohl auf verschiedene, partiale, innersecretorische Functionen des Pankreas zurückzuführen sein und damit ist die Möglichkeit gegeben, dass bei der natürlichen Erkrankung electiv die eine oder andere geschädigt wird, während die Totalexstirpation natürlich alle zusammen vernichten muss.

Halten wir an dieser Auffassung fest, dann erledigt sich die weitere Frage von selbst, nämlich die, wodurch jeweils der Glykogenschwund bedingt sein könnte, sofern wir mit der Methode der Totalexstirpation arbeiten. Für die Ergebnisse nach partieller Exstirpation neuerer Methode hingegen kommt die ganze Reihe derjenigen Complicationen und Nebenumstände als einen Glykogenschwund auslösende Momente in Frage, welche im Experiment sowohl, wie im natürlichen Krankheitsbild in diesem Sinne erfahrungsgemäss wirksam sein können, ungerechnet die bisweilen recht erheblichen individuellen Verschiedenheiten im Glykogengehalt der Leber auch unter ganz normalen Verhältnissen.

Eine besondere Beantwortung muss nun aber die Frage erhalten, ob für das Zustandekommen schwerer Diabetesformen ein etwaiger Glykogenschwund jene ausschlaggebende Bedeutung beanspruchen darf, welche ihm vielfach zugeschrieben wurde. Dass wir diese Frage mit einem Nein werden beantworten dürfen, geht z. T. ja schon aus den gegenstehenden positiven Glykogenbefunden hervor, über welche im Vorhergehenden nach anderer und eigenen Beobachtungen berichtet wurde. Auch dass ein analoges Versuchsergebnis lediglich die Frage einer richtig geleiteten Methode des Experimentes zu sein scheint, konnte gezeigt werden. Es gibt aber noch eine einfache Ueberlegung, welche zu einer gleichsinnigen Beantwortung dieser Frage zu führen geeignet ist.

Gehen wir nämlich von der Tatsache aus, dass doch einerseits ein mehr minder continuierlicher Kohlehydratstrom die Leber passiert, andererseits aber der Glykogenbestand der Leber gar nicht so selten auf ein Minimum herabsinken kann, ohne dass Hyperglykämie oder Glykosurie in Erscheinung tritt, so ist eigentlich damit allein schon erwiesen, dass die Bildung oder die Fixation von Glykogen in der Leber nicht zu den Grundbedingungen für die Regulation des Zuckerstoffwechsels gehören können. Aeusserstenfalls könnte eine bestimmte individuelle quantitative Niveauhöhe des Leberglykogens hier insofern von Belang sein, als während eines Absinkens derselben eine erhöhte Zuckerausschüttung erfolgen könnte, die ihr Ende erreichen müsste, sobald wieder eine beliebige Niveauconstanz erreicht ist, selbst wenn sie gleich Null wäre. Wollte man die völlige Gleichgültigkeit dieser Niveauhöhe im gedachten Sinne nicht zugeben, dann müsste man geradezu zur Gegenforderung ge-



langen, dass eine ständige und ins Ungemessene fortschreitende Anreicherung des Leberglykogens den Ausdruck dafür bilde, dass die Ausscheidung der zugeführten oder im Organismus producierten Kohlehydrate in Form von Zucker unterbleibt. Es wäre dagegen nicht möglich, etwa die Annahme zu vertreten, dass ein periodisches Schwanken des Leberglykogengehaltes allein den Schüben in der Kohlehydratzufuhr entsprechen könne; denn es müsste dann zumindest ein ebensolches periodisches, aber entgegengesetzt gerichtetes Schwanken im Blutzuckergehalt nachweisbar sein, was den Tatsachen nicht entspricht.

Aus diesen Erwägungen geht also hervor, dass weder der Glykogenbestand der Leber, noch überhaupt irgend ein anderer Process für die Zuckerregulation in reversibler Weise wirksam sein kann, sondern es kann hierfür nur ein irreversibler Process in Frage kommen, bei dem also der Blutzucker ständig verbraucht wird, sei es als Aufbau-, sei es als Arbeits- oder Ausscheidungsmaterial. Die diabetische Kohlehydratstoffwechselstörung wäre damit von der Frage des Leberglykogens weitgehend losgelöst und in erster Linie als eine Störung des Zuckerverbrauches wahrscheinlich gemacht, wie es ja den oben citierten Ansichten mehrerer Autoren und vor allem den Versuchsergebnissen von Knowlton und Starling entspricht.

Zusammenfassend kann also gesagt werden:

Das Experiment der Pankreastotalexstirpation schafft kein adäquates Vergleichsbild zum natürlichen Diabetes mellitus des Menschen; dagegen lässt sich hierin eine bessere Anpassung durch die Partialexstirpation unter Belassung eines darmständigen Restes in natürlicher Verbindung mit seiner Mündung erzielen.

Falls im Verlaufe des natürlichen oder experimentellen Diabetes ein Glykogenschwund in der Leber eintritt, stellt er eine Parallel-, Secundär- oder Complicationserscheinung dieser Erkrankung dar, nicht aber eine notwendige Grundbedingung oder Erklärungsmöglichkeit für deren Zustandekommen überhaupt.

Anatomische und experimentelle Beobachtungen zeigen, dass selbst sehr schwere Diabetesformen mit bisweilen sogar recht erheblichem Glykogengehalt in der Leber verlaufen können.

Theoretische Erwägungen und bereits bekannte experimentelle Erfahrungen sprechen dafür, dass der pathologischen Zuckerausscheidung im Diabetes im wesentlichen eine Zuckerverbrauchsstörung zugrunde liegt.

Literatur.

Biedl (13), Innere Sekretion. 2. Aufl. Berlin-Wien 1913.

Ehrlich (83), Ueber das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und im normalen Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. VI. 1883.

Elias (13), Ueber die Rolle der Säure im Kohlehydratstoffwechsel. Ueber Säurediabetes. Biochem. Zeitschr. XLVIII. 1913.

Derselbe und Kolb (13), Ueber die Rolle der Säure usw. II. Ebenda. LII. 1913.

Fleckseder (08), Ueber die Rolle des Pankreas bei der Resorption der Nahrungsstoffe aus dem Darm. Archiv f. exp. Pathol. LIX. 1908.



Frank und Isaac (11a), Beiträge zur Theorie experimenteller Diabetesformen. Archiv f. exp. Pathol. LXIV. 1911.

Dieselben (11b), Ueber das Wesen des gestörten Stoffwechsels bei der Phosphorvergiftung. Ebenda.

Gierke (05), Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Zieglers Beitr. XXXVIII. 1905.

Grünwald (11), Ueber die Abhängigkeit des Glykogengehaltes der Leber von der Nierenfunktion. Archiv f. exp. Pathol. LXIV. 1911.

Helly (12a), Entspricht der experimentelle Diabetes des Hundes dem natürlichen des Menschen? Verhandl. Deutscher Naturforscher u. Aerzte. 1912.

Derselbe (12b), Pathologie der Pankreassekretion. Krehl-Marchand, Handb. d. allg. Pathol. Bd. II. 1913.

Derselbe (13a), Diskussion zu Fahr. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. XVI. 1913.

Derselbe (13b), Experimentelle Glykosurie und menschlicher Diabetes. Verhandl. Deutscher Naturforscher u. Aerzte. 1913.

Knowlton und Starling (12a), Ueber den Zuckerverbrauch im normalen und im diabetischen Herzen. Vorläuf. Mitteil. Centralbl. f. Physiol. 1912.

Dieselben (12b), Experiments on the consumption of sugar in the normal and the diabetic heart. Journ. of Physiol. XLV. 1912.

Külz (76), Zur Kenntnis des menschlichen Leberglykogens. Pflügers Archiv. XIII. 1876.

Loeschke (13), Sind die herrschenden Anschauungen über das Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung mit den anatomischen Befunden vereinbar? Münch. med. Wochenschr. 1913.

Lombroso (07), Zur Frage über die innere Funktion des Pankreas mit besonderer Rücksicht auf den Fettstoffwechsel. Archiv f. exp. Pathol. LVI. 1907.

Meixner (1911), Das Glykogen der Leber bei verschiedenen Todesarten. Beitr. gerichtl. Med. I. 1911.

Minkowski (93), Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Archiv f. exp. Pathol. XXXI. 1893.

Naunyn (06), Der Diabetes mellitus. II. Aufl. Wien 1906.

Neubauer (09), Ist der Unterschied im Verhalten der Glykogenbildung aus Lävulose bzw. Dextrose beim Diabetes für diesen charakteristisch? Archiv f. exp. Pathol. LXI. 1909.

v. Noorden (12), Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. IV. Aufl. Berlin 1912.

Pflüger (05), Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. II. Aufl. Bonn 1905.

Pollak (09a), Experimentelle Studien über Adrenalindiabetes. Archiv f. exp. Pathol. LXI. 1909.

Derselbe (09b), Kritisches und Experimentelles zur Klassifikation der Glykosurien. Ebenda. 1909.

Rosenberg (10), Histologische Untersuchungen über das Leberglykogen. Zieglers Beitr. XLIX. 1910.

Thiroloix et Jakob (10a), Diabète pancréatique expérimental. Bull. Soc. méd. d'Hôpital. Paris 1910.

Dieselben (10b), Diabète pancréatique expérimental sans amaigrissement. Ebenda. 1910.

Dieselben (10c), Diabète pancréatique à durée prolongée. Ebenda. 1910.

Dieselben (12), Formes prolongées du diabète expérimental. C. r. Ac. Sc. 1912.

Ferner die Lehrbücher der pathologischen Anatomie von Aschoff, Kaufmann, Ribbert, Schmaus-Herxheimer und Schwalbe.



XX.

Aus dem Centralhospital zu Petoemboekan (Sumatras Ostküste).

Ueber Pneumokokken-Pneumonie und deren Chemotherapie.

Von

Dr. **G. Baermann.**

Die echte Pneumokokken-Pneumonie in jeder Form ist so eingehend von berufenster Seite bearbeitet worden, dass ihre reine pathologische Anatomie an sich und ihre Klinik in weitgehender Weise klargelegt ist. Die fast unübersehbare Literatur ist in verschiedenen Sammelwerken übersichtlich zusammengestellt, ein Hinweis darauf genügt hier.

Der Infectionsmechanismus der Pneumokokken-Pneumonie, ihre Epidemiologie, die Art der Einzelübertragung von Mensch zu Mensch, der Entscheid, ob sie als Septikämie oder als primäre Lokalerkrankung mit Neigung zur Septikämie je nach der Angriffskraft des speciellen Pneumokokkenstammes und der vorliegenden inviduellen Verhältnisse aufzufassen ist, der Mechanismus bei dem Zustandekommen von Krisis und Lysis, die mit Krisis, Lysis und Leukocytose in engem Zusammenhang stehenden Immunitätsverhältnisse entbehren jedoch noch heute trotz reichlicher, eingehender Untersuchungen in mehr oder minder weitgehender Weise einer definitiven Klärung.

Es war deshalb kein müssiges Beginnen, diesen letzteren, noch mehr oder minder unentschiedenen Fragestellungen an einem grossen Material nachzugehen. Ich habe im Verlauf mehrerer Jahre den Gang unserer Pneumokken-Pneumonien, die Bewegung der Erkrankungs- und Mortalitätsziffern genau verfolgt und so aus etwa 600 Fällen ein Bild erhalten, das für einen Teil der obigen Fragestellungen nicht ganz uninteressant ist. Von diesen 600 Fällen ist etwa die Hälfte genau bakteriologisch mit Blut- und Sputumcultur untersucht und durch längere Zeit verfolgt.

Das vorliegende Material erhält dadurch noch einen gewissen specifischen Wert, dass es aus einem wenig fluctuierenden Krankenmaterial aus etwa 18 000 javanischen Arbeitern hervorgegangen ist. Diese 18 000 Arbeiter stehen alle unter ganz ähnlichen Lebens- und Arbeitsbedingungen, sie stehen zum allergrössten Teil zwischen dem 17.—35. Lebensjahr. Dazu kommt, dass diese Arbeiter unter festen jahrelangen Contracten arbeiten, dass sie seit Jahren unter unserer einheitlich geleiteten ärztlichen Controlle stehen, dass sie ein- bis zweimal jährlich Mann für Mann untersucht werden, dass für alle Kranken Hospitalverpflegung vorgeschrieben ist, das heisst, dass alle Kranken in unserem grossen Centralhospital behandelt werden müssen. Es kann

somit keine irgendwie oder irgendwo gehäufte besondere Erkrankungsform der Beobachtung und weiteren Klärung entgehen. Kurz, es ist unter diesen Verhältnissen eine dauernde und übersichtliche Information und Beobachtung des gesamten hygienischen Zustandes ermöglicht.

Dieses selten günstig gelagerte Material berechtigt nun zu fester formulierten Schlüssen, als dies bei anderweitig unter weniger günstigen Umständen bearbeiteten Fragestellungen möglich ist.

Es liegt mir natürlich absolut ferne, in diesem Rahmen eine erschöpfende Darstellung aller dem klinischen Beobachter und auch dem Therapeuten wichtig und interessant erscheinenden und bei so grossen Beobachtungszahlen auch nicht ganz seltenen Besonderheiten zu behandeln, die sich ja mit wenigen Ausnahmen mit bekannten, da und dort publicierten Erfahrungen decken. Hier soll nur auf einen Teil der obigen Fragestellungen eingegangen werden. Eine interessante und wenig geklärte Frage ist die der Epidemiologie und der Uebertragungsweise der echten Pneumokokken-Pneumonie; in directem Zusammenhang damit steht die Frage nach der Genese im Einzelfalle.

Nach den Untersuchungen von Fraenkel, Sternberg, Netter und Wolf, Kruse und Pansini, Besançon und Griffon und vielen anderen trägt ein grosser Teil aller Gesunden, vielleicht sogar alle mehr oder minder reichlich Pneumokokken in Mund- oder Nasenhöhle. Die Pneumokokken sind zum Teil tiervirulent, wie die Infectionsversuche von Netter und Wolf an Kaninchen dargetan. Der Pneumococcus steht, worauf ich bereits früher hingewiesen habe, bei gleicher Localisation in Mund- und Nasenhöhle unter ähnlichen Bedingungen wie der Meningococcus, und auch die Epidemiologie dieser beiden Erkrankungen zeigt weitgehende Analogien.

Die Frage jedoch, ob gerade die in der Mund- oder Nasenhöhle enthaltenen Pneumokokken (oder Meningokokken) stets auch wirklich die Erreger der betreffenden speciellen Pneumonie des Trägers sind, ist bis heute unentschieden, sie könnten auch unter bestimmten Bedingungen von anderer Seite stammen und der Mundstamm für den Träger irrelevant sein.

Wir haben nun hier auf unseren 28 Pflanzungen im Laufe der letzten Jahre eine ganze Reihe von genau beobachteten, zeitlich und local scharf begrenzten Endemien verfolgt, die sich durch eine grosse Differenz des Gesamtbildes der einzelnen Endemien deutlich unterscheiden. Die Mortalität schwankte zwischen 3 pCt. und 30 pCt., die Einzelfälle der Endemien zeigten zum Teil von vornherein ein typisches Gepräge, das heisst, es fehlte einmal ein häufiger und weitgehender Einbruch von Pneumokokken in das Blut, Complicationen von seiten der befallenen Lunge selbst, der Pleurahöhle, des übrigen Organismus, während andererseits schwere, eigenartige primäre Allgemeinerscheinungen, massenhafter Einbruch von Pneumokokken in die Blutbahn, oft von kleinen centralen Herden ausgehend, Lungenabscesse oder Gangrän, Empyem und Meningitis, ulceröse Endocarditis, echte primäre Septikämie in geradezu auffallender und nicht misszuverstehender Weise gehäuft waren. Da hier — wie erwähnt — die Arbeitsart einheitlich ist, da auf dem circumscripten



Gebiet einer Einzelpflanzung Witterungs- oder Temperaturdifferenzen ausgeschaltet werden können, da sich diese Endemien oft nur aus einem der grossen Arbeiterhäuser rekrutierten und in einem entfernter gelegenen fehlten, so muss doch mehr oder minder gezwungenermassen ein Factor gesucht werden, der die Häufung, die Schwere und Eigenart des Krankheitsbildes erklärt, und dieser Factor kann eigentlich nur in der Annahme eines besonders virulenten Erregers gefunden werden, dessen Uebertragung durch Inhalation bei dem relativ engen Zusammenwohnen in den grossen Arbeiterhäusern ohne weiteres begreiflich ist. Es erscheint dagegen etwas gezwungen, anzunehmen, dass unter den gegebenen Bedingungen plötzlich eine grössere Zahl von Arbeitern in hohem Masse gegen die Invasion eigener Pneumokokken unresistent werden sollten, dass plötzlich auf einem bestimmten Platze bei einer Reihe von Pneumokokkenträgern die eigenen Pneumokokken eine erhöhte Virulenz erreichen, so dass die circumscripte Häufung solch besonders gearteter, schwerer Fälle erklärt werden könnte.

Und diese Endemien kommen plötzlich, verlaufen kurz, verschwinden rasch wieder, um an bestimmten Orten entweder unter ganz anderen äusseren Witterungsverhältnissen und auch unter eventuell ganz anderen Arbeitsbedingungen einmal wiederzukehren oder bei ganz gleichen Witterungs- und Arbeitsbedingungen an einem bestimmten Platz überhaupt nicht mehr aufzutreten. Diese Beobachtung ist nicht vereinzelt, sondern wir haben sie wiederholt gemacht. Es ist im übrigen auch von anderer Seite, wohl zuerst von Jürgensen auf diese Möglichkeiten hingewiesen worden. Eine ganze Reihe von Autoren haben ähnliche Endemien beschrieben, Kiewit de Jonge, Leede, Kutschera, Reiche und Schomerus und andere.

Ein weiterer Fingerzeig sind die hier recht häufigen Hospitalinfectionen mit Pneumokokken, deren Ausschaltung natürlich unmöglich ist. Es ist ohne weiteres klar, dass bei einer Belegzahl von etwa 500 Kranken der eine oder andere Kranke auch ohne besondere Vorbedingungen einmal eine Pneumonie acquiriert. Der überwiegende Teil unserer Nosokomialinfectionen verläuft jedoch so schwer und so typisch Fall für Fall — auch bei kräftigen, nicht durch eine andere Erkrankung geschwächten Kranken —, dass diese Eigenart nicht übersehen werden konnte. Warum verläuft nun gerade diese Nosokomialpneumonie besonders schwer? Sollte sie dies nicht einem besonders gearteten virulenten Erreger verdanken, der in unseren Sälen vielleicht dauernd vorhanden ist, der vielleicht auch nicht stets derselbe bleibt, aber von einer besonderen Pneumonieform stets wieder eingeschleppt wird?

Es liegt mir natürlich ferne, anzunehmen, dass die endemische Uebertragung die alleinige Uebertragungsform der Pneumonie sein soll, zumal sie ja nur sozusagen durch Indicienbeweise gestützt werden kann. Auch wir sehen hier Reihen von sporadischen Fällen, die ausser allem Zusammenhang stehen und bei denen Witterungsverhältnisse und damit zusammenhängend eine eventuell veränderte Resistenz eine befriedigende Erklärung selbst für eventuelle Häufung geben. Es muss noch darauf hingewiesen werden, dass wir gerade gegen Ende der heissen,



trockenen Zeit, im Beginn der grossen Regenzeit, in heissen Zeiten mit intermittierenden, schweren, aber kurzen Regen die Pneumonie an Zahl und Schwere oft zunehmen sehen, aber diese Häufung ist eine allgemeine, mehr über das ganze grosse uns angeschlossene Pflanzungsgebiet (von etwa 30000 ha) verbreitete, sie entbehrt der scharfen örtlichen und zeitlichen Begrenzung und Eigenart, die die beschriebenen Endemien als etwas Besonderes kennzeichnet.

Wie nun im besonderen die Uebertragung stattfindet, wird durch diese endemischen Häufungen nicht erklärt. Es ist aber anzunehmen, dass primär doch die Inhalation die führende Rolle spielt, dass den inhalierten, fremden Pneumokokken aber eine besonders grosse aggressive Kraft innewohnen muss, die selbst bei geringgradigen Störungen der Circulations- und Abwehrverhältnisse diejenige der saprophytisch im eigenen Speichel vorhandenen Pneumokokken weit übertrifft. Es ist ohne weiteres zuzugeben, dass auch bei der endemischen Uebertragung in beschränktem Masse alle sonst das Eintreten der pneumonischen Infection begünstigenden Momente als prädisponierend in Betracht gezogen werden können, das ändert jedoch nichts an der Annahme einer primären, endemischen Uebertragung durch Inhalation.

Eine zweite wichtige Frage ist die nach der eigentlichen Art der Pneumonie, d. h. ob die echten croupösen und gewisse Bronchopneumonien als primär locale pulmonale Erkrankungen oder ob sie als primär septikämische Processe mit secundärer Localisation aufzufassen sind. Diese Frage ist noch nicht sicher entschieden. Durch zahlreiche Untersuchungen (Prochaska, Weber, Rosenow, Wiens, die neueren Untersuchungen von Jochmann) ist nur nachgewiesen, dass in 70—100 pCt. bei echter Pneumokokken-Pneumonie Pneumokokken in wechselnder Anzahl im Blut nachgewiesen werden können. Morgenroth konnte sie im Leichenblut stets nachweisen. Auf Grund dieser Ergebnisse neigt die allgemeine Meinung zurzeit dazu, dass bei jeder echten Pneumokokken-Pneumonie mehr oder minder reichlich Erreger ins Blut übertreten.

Wir selbst haben bei 300 Pneumonien genaue und zum Teil wiederholte culturelle Blutuntersuchungen gemacht und zwar in drei Gruppen.

Die erste Serie wurde mit kleinen Blutculturen untersucht, bei denen 6 ccm erwärmten Agars mit 2 ccm frisch aus der Vene entnommenen Blutes gemischt und zu einer Platte gegossen wurden, je zwei Platten im ganzen.

Die Ausbeute war gering, wir erhielten nur etwa 30 pCt. positive Resultate, die Culturen waren, abgesehen von den echten schweren septikämischen Fällen, nur spärlich (2—40 Colonien).

Eine zweite Serie wurde mit der Wiensschen Dextrose-Peptonlösung (5 Röhrchen je 2 ccm Blut) gemacht als Anreicherung. Das positive Resultat stieg auf 64 pCt., gleichzeitige kleine Blut-Agar-Mischplatten gaben uns die nötige ziffernmässige Auskunft über die echten schweren Septikämien.

Bei der dritten Serie wurden relativ grosse Mengen Blutes, 20 bis 25 ccm, mit leicht alkalischem Agar, dem 1 pCt. Dextrose zugefügt, ver-



mischt, in grosse Platten gegossen. Diese Methode ergab 55 pCt. positive Resultate.

Aus diesen an einer grossen Zahl von Pneumonien angestellten Untersuchungen ist zu entnehmen, dass entsprechend der heute gültigen Ansicht die Pneumokokken in der Ueberzahl der Fälle die Barrière nach der Blutbahn zu überschreiten, vielleicht stets, da vereinzelte ins Blut übertretende Pneumokokken bei genesenden Fällen wohl rasch vernichtet werden.

Der Uebergang ins Blut ist im Hinblick auf die enorme Menge der Erreger, auf die grosse Oberfläche des Erkrankungsherdes, auf den dichten Contact mit dem Circulationssystem nicht verwunderlich.

Der Uebergang scheint nach unseren Erfahrungen in der Ueberzahl der Fälle schon am 1., 2. und 3. Krankheitstage, soweit dieser Termin sicher zu umgrenzen ist, zu erfolgen, später ist er selten. Wir verfügen jedoch über sicher beobachtete Fälle, in denen ein Uebergang erst am 3. oder 4. Krankheitstage erfolgt, während das Blut vorher frei war. Wir verfügen ferner über zwei Fälle, bei denen aus anderen Gründen vor der im Hospital erfolgten pneumonischen Infection häufig Blutculturen bis dicht an den Ausbruchstermin der Pneumonie heran gemacht wurden, die jedoch steril waren. Diese Beobachtung spricht gegen die Annahme einer primären Septikämie mit secundärer pulmonaler Localisation als Regel. Ganz sicher ist natürlich bei allen diesen Beobachtungen eine primäre, sehr geringgradige und deshalb dem Nachweis durch die Blutcultur entgehende Septikämie nicht auszuschliessen. Mit dem Eintritt der Krisis, gewöhnlich schon ein bis zwei Tage vorher, verschwinden die Pneumokokken, wenn es sich um genesende Fälle handelt, aus der Blutbahn. Nach der kritisch oder lytisch erfolgten Entfieberung gelang es uns in fünf Fällen: einmal am 2., dreimal am 3. und einmal am 4. Tage spärlich Pneumokokken nachzuweisen. Es handelte sich in einem Falle (4. Tag) um einen schwer anämischen Mann, bei dem die Resorption der Herde sich lange Zeit verzögerte.

Ein Fall ist besonders bemerkenswert, der während drei Monaten nach dem ohne chronische Veränderungen erfolgten Ablauf der Pneumonie von Zeit zu Zeit vereinzelte, aber ganz sicher identificierte Pneumokokken in der Blutbahn aufwies. Wir machten die Blutuntersuchung, da der Kranke von Zeit zu Zeit nicht gut erklärbare kurze Temperatursteigerungen zeigte. Es konnten an ihm ausser einer etwas beschleunigten Herzaction mit etwas undeutlichem ersten Ton keine pathologischen Erscheinungen nachgewiesen werden. Dieser Fall kam vier Monate nach der Pneumonie aus anderen Ursachen zum Exitus und zur Section und es wurde bei ihm eine kleine, ganz circumscripte, leicht verrucöse, ganz oberflächlich ulcerierte Klappen-Endocarditis am Aortenzipfel der Mitralis und in dem Herde selbst sichere Pneumokokken gefunden; es handelte sich um einen typischen Fall von Endocarditis lenta durch Pneumokokken. Vielleicht sind die von Tizzoni und Pansini in einzelnen Fällen erhobenen, noch Monate nach Ablauf der primären Pneumonie positiven Blutbefunde in dieser Weise zu deuten.

Die vorstehenden Erfahrungen bei der Züchtung von Pneumokokken aus dem Blute, die sich im übrigen gut mit den anderweitig erhobenen decken, zeigen, dass zum absoluten Nachweis der Pneumokokken in der Blutbahn am geeignetsten die Wienssche Pepton-Dextroselösung, für ziffernmässigen und deshalb prognostisch verwertbaren Nachweis die grosse Dextrose-Agar-Blut-Mischcultur (20—25 ccm Blut) am geeignesten ist. Nach unseren Erfahrungen ist jedoch zur klinischen Charakterisierung eines Falles, zur genaueren Präcisierung der Prognose eine so weitgehende Bluntersuchung nicht nötig, da die in so geringer Zahl und in einer relativ kurzen Zeit in die Blutbahn übertretenden Pneumokokken in der Mehrzahl der Fälle zwar nicht für die allgemeinen secundären Organveränderungen, aber doch wenigstens für den definitiven Ausgang irrelevant sind und eines besonderen prognostischen Wertes entbehren. Es genügt deshalb für klinische Zwecke die einfache, leicht alkalische Blut-Agar-Mischcultur (6 ccm Agar: 2 ccm Blut, 2 Platten), denn sie zeigt ohne weiteres diejenigen Fälle an, bei denen die Pneumokokken gehäuft im Blut kreisen, bei denen also der Blutbefund prognostisch in die Wagschale fällt.

Alle diejenigen Fälle nun — mit nur ganz vereinzelten Ausnahmen —, die in dieser Agar-Mischcultur hunderte oder oft unzählbare, selbst im Blutausstrich nachweisbare (siehe auch Schottmüller) Pneumokokken enthalten, sind infaust. Wir haben 35 derartige Fälle gesehen, nur 2 genasen, alle anderen gingen gewöhnlich foudroyant zugrunde.

Diese 2 Fälle waren etwas besonders gelagert (es handelt sich bei beiden um echte croupöse Unterlappen-Pneumonien).

Bei dem ersten Fall wurden etwa 500 Culturen pro (kleine) Platte nur einmal, am 2. Krankheitstage, dann nicht mehr nachgewiesen; im zweiten Falle handelte es sich um eine schwer anämische Frau, die bei einer Leukocytenzahl von 4600 vier Tage lang bis 24 Stunden vor der einsetzenden Krisis etwa 200—400 Culturen pro (kleine) Platte aufwies und die kritisch genas. Vielleicht konnten hier bei der durch chronische Anchylostomiasis bedingten weitgehenden allgemeinen Atrophie und Resistenzerniedrigung, die im Blute kreisenden Bakterien im Beginn der Erkrankung überhaupt nicht abgetötet werden und stellte dieser Fall ein reines Bild der gewöhnlichen Zahl der bei genesenden Fällen überhaupt ins Blut übertretenden Pneumokokkenzahl dar. Im Verlauf der Erkrankung stellte sich dann unter Auftreten einer mässigen relativen Hyperleukocytose die vielleicht erst erworbene Normal-Resistenz ein und diese führte zur Vernichtung der im Blute kreisenden Keime.

Dass die Septikämie stets der primäre oder wenigstens der wichtigste Factor für den letalen Ausgang der Infection ist, ist wohl sicher nicht der Fall. Wir haben eine kleine Reihe von besonders gelagerten Fällen beobachtet, die zum Tode gekommen sind und bei denen bei wiederholten Blutuntersuchungen in vivo Pneumokokken nicht nachgewiesen werden konnten, also wohl nur in ganz geringer Zahl oder überhaupt nicht im Blute kreisten. Wir sehen natürlich von den Fällen ab, wo durch wandernde oder primär ausgebreitete Pneumonien eine

weitgehende Einengung des Atmungsfeldes gegeben, wo durch Defecte am Circulationssystem, durch schwere Complicationen wie Lungenabscess, acute Gangrän, doppelseitiges Empyem, der letale Ausgang ohne weiteres verständlich ist. Ich möchte hier gerade auf Fälle hinweisen, die bei zum Teil nur kleinen centralen Herden rasch zum Tode kommen und bei denen die obigen Momente, besonders eine primäre Schwäche des Circulationssystems oder anderweitige Organveränderungen nicht verantwortlich gemacht werden können. Sie treten zum Teil endemisch auf, sind primär schon durch allgemeine schwere Erscheinungen wie Benommenheit, Convulsionen, rasch einsetzenden kleinen weichen Puls, schwere Albuminurie mit Cylindern, rapide Abmagerung charakterisiert, alles Momente, die schon am 1. oder 2. Krankheitstage einen infausten Ausgang erwarten lassen.

Hier muss die noch umstrittene hohe Toxinwirkung besonders virulenter Stämme absolut in Betracht gezogen werden. Autolytisch im Herde gebildete giftige Producte (Dold und F. Meyer) können hierbei wohl nicht verantwortlich gemacht werden.

Wenn auch von Schottmüller für die mit schweren nervösen Erscheinungen einhergehenden Fälle locale, kleinste Bakterienherde im Centralnervensystem nachgewiesen wurden, so würde dieser Befund selbst bei nicht nachweisbarer, ganz geringer Blutinfection der rein toxischen Auffassung dieser eigenartigen Fälle nicht widersprechen.

Die Fälle sind noch besonders dadurch charakterisiert, dass sie fast stets keine Hyperleukocytose, vereinzelt sogar eine Hypoleukocytose aufweisen, was bei den zum Teil recht kräftigen Individuen auf eine rasche und schwere toxische Lähmung der Leukocytencentren hinweist.

Solche Fälle kommen auch einmal zur Heilung, der letale Ausgang ist jedoch der weitaus häufigere.

Ich möchte noch ganz kurz den Heilungsmechanismus und die damit im Zusammenhang stehende Immunitätsfrage berühren, soweit mein Material darüber gewisse Aufschlüsse geben kann. Nach den vielseitigen Untersuchungen, die wir besonders Neufeld und Haendel verdanken, ist wohl bei den zur Genesung kommenden Fällen eine vorkritische Aufspeicherung von Immunitätsstoffen anzunehmen und die Krise ist eben der Ausdruck der genügend concentrierten Masse von gebildeten Immunstoffen, ganz ähnlich wie das bei Recurrens der Fall ist. Dass mit der Krisis und Resorption eine weitgehende Zerstörung und vielleicht auch Entgiftung der zerfallenden Pneumokokken einhergeht, haben Rosenows Punctionsversuche sehr wahrscheinlich gemacht.

Die nicht selten zu beobachtenden echten Recidive, die nach 5 bis 30 Tagen auftreten und denselben Lappen, oft aber auch andere Lungenpartien befallen können, verlaufen stets kurz, leicht, und einen tödlichen Ausgang solcher echten Recidivpneumonien haben wir ebensowenig wie A. Fraenkel gesehen.

Die Beobachtungen, die wir selbst und andere an Pneumonikern bei Behandlung mit Reconvalescentenserum, die Neufeld und Haendel bei experimenteller Mäuseseptikämie mit Reconvalescentenserum gemacht, lassen über die Bildung von Abwehrstoffen wohl keinen



Zweifel. Morgenroth konnte Mäuse, deren Pneumokokkenseptikämie durch Aethylhydrocuprein geheilt war, nach 8—10 Tagen nicht mehr inficieren.

Die Rolle der Hyperleukocytose für den Heilungsvorgang ist noch nicht geklärt. Wenn auch immunisatorisch auftretende Bakteriotropine mit secundärer Phagocytose beim Heilungsvorgang eine weitgehende Rolle zu spielen scheinen, so hat dieses Ergebnis für die Bedeutung der Hyperleukocytose bestimmte Aufschlüsse nicht gegeben. Eine vermehrte Production von Leukinen (Gruber) im Gefolge der Hyperleukocytose wurde in Erwägung gezogen.

Der Kliniker kann sich nicht der Tatsache entziehen, dass Fälle, die eine sofort auftretende, genügend hohe Leukocytose aufweisen, auch bei schwerer Erkrankung eine günstigere Prognose geben, als Fälle, die nur normale oder verminderte Leukocytenzahl aufwiesen. Wir haben unter unseren Fällen eine Durchschnittssterblichkeit von etwa 19 pCt. (oder eine Sterblichkeit an Pneumonie von 0,6 pCt.). 20 pCt. unserer Pneumonien, die hier wegen ihrer Schwere überhaupt in Betracht kommen, weisen normale oder eine erniedrigte Leukocytenzahl auf und von diesen 20 pCt. kamen wiederum 40 pCt. ad exitum; etwa 25 pCt. verliefen unter langsamer Lysis oder protrahiert und nur 35 pCt. hatten einen normalen Verlauf, und diese 35 pCt. waren zum Teil Bronchopneumonien.

Leukocytose und Prognose des Falles correspondieren in gewissem Masse, das bestimmende Moment für den einzelnen Fall kann einmal die Reactionsfähigkeit des Organismus oder die Schwere der primären Giftwirkung des Erregers sein. Primär schwere Fälle mit niederer Leukocytenzahl haben in der Ueberzahl der Fälle eine recht schlechte Prognose.

Zur Stütze möchte ich noch anfügen, dass Kranke mit chronischen Schädigungen des hämatopoetischen Systems (vor allem bei chronischer Anchylostomiasis — auch nach Abheilung der Anämie) der Pneumonie in ungleich höherem Masse zum Opfer fallen; sie bringen gewöhnlich eine echte grosse Hyperleukocytose nicht auf. Es darf aber natürlich nicht übersehen werden, dass bei ihnen auch das Herz und die grossen drüsigen Organe, überhaupt die allgemeine Resistenz in weitgehendem Masse geschädigt sind, was schon für sich ein sehr ungünstiges Moment bildet. Es ist noch auffallend, dass diese Kranken häufig eine langsame lytische Entfieberung, protrahierte unregelmässige Temperaturen und protrahierte Resorption zeigen und zur Bildung chronischer Pneumonien neigen.

Wenn ich nun noch kurz einige Verhältniszahlen erwähne, die aus dem ziemlich reichhaltigen Material gewonnen sind, und hieran da und dort eine kurze Bemerkung knüpfe, so ist das über die reine, klinische Beobachtung hinausgehende Interesse des Materials eigentlich erschöpft. Auf 511 Pneumonien (90 Pneumonien scheiden aus, im zweiten Teil behandelt) treffen 326 croupöse und 115 Bronchopneumonien.



	Von 326 croupösen Pneumonien zeigten:	Von 115 Bronchopneumonien zeigten:
Hyperleukocytose	75 pCt.	45 pCt.
Werte zwischen 4 und 9000 Leukocyten	20 „	40 „
Werte unter 4000 Leukocyten	5 „	5 „

Zu den Leukocyten-Werten ist besonders zu erwähnen, dass es sich in einem Teil der Fälle um Anämiker gehandelt hat.

Unter den 511 Pneumonien fanden sich 67 abortive Pneumonien fast nur croupöser Natur mit 1—2tägiger Dauer.

Von 326 croupösen Pneumonien weisen vorübergehend Eiweiss auf 33 pCt., 6 pCt. davon Cylinder; an einen Fall schloss sich eine acute parenchymatöse Nephritis an; die Kranke erlag einer grossen weissen Niere, sie hatte im Verlauf der Pneumonie mässig reichlich Pneumokokken im Blut (10 Culturen pro Platte) aufgewiesen. In acht Fällen bestanden bereits bei Einsetzen der Pneumonie davon unabhängige Veränderungen an den Nieren, von denen drei recht ungünstig beeinflusst wurden.

Von 115 Bronchopneumonien wiesen vorübergehend Eiweiss auf 30 pCt., davon 8 pCt. gleichzeitig Cylinder.

Von den 67 abortiven Pneumonien weisen 46 pCt. vorübergehend Eiweiss auf. Für diesen relativ hohen Prozentsatz ist wohl der rapide und auf einmal erfolgende Untergang der Pneumokokken, vielleicht auch die bei der raschen Lösung und Resorption der oft ausgedehnten Anschoppungen in grosser Menge ins Blut übertretenden Abbauproducte verantwortlich zu machen. Bei 18 pCt. der 67 abortiven Pneumonien werden Pneumokokken im Blut nachgewiesen, jedoch in geringer Anzahl, nie jedoch über die rasche kritische Lösung hinaus.

	Von 326 croupösen Pneumonien zeigten:	Von 115 Bronchopneumonien zeigten:
Continua	50 pCt.	17 pCt.
Unregelmässiges oder remittierendes Fieber	40 „	73 „
Intermittierendes Fieber	7 „	5 „
Kein Fieber	3 „	5 „
Kritische Entfieberung	73 „	35 „
Lytische Entfieberung	27 „	65 „
Uebergang in chronische Pneumonie	9 „	10 „
Lungenabscess	5 Fälle	3 Fälle (gestorben, 2 multipel)
Operiert und geheilt	2 „	
Gestorben	3 „	
Hievon multipel	2 „	
Lungengangrän	3 „	2 „ (gestorben)
Hiervon operiert, geheilt	1 Fall	
Gestorben	2 Fälle	
Empyem	12 „	3 „
Operiert, geheilt	8 „	1 Fall
Gestorben	2 „	2 Fälle
Doppelseitig; gestorben	2 „	
Pleuritis exsudativa	21 „	14 „
Eitrige Pericarditis	2 „	
Trockene Pericarditis mit weitgehenden Verwachsungen	2 „	1 Fall



Localisation.

	Croupöse Form	Bronchopneumonische Form
Rechter Oberlappen	9 pCt.	6 pCt.
" Mittellappen	10 "	8 "
" Unterlappen	27 "	29 "
Linker Oberlappen	7 "	9 "
" Unterlappen	30 "	29 "
Ganze rechte Lunge	7 "	4 "
" linke Lunge	5 "	3 "
Verschiedene Lungen	5 "	—
Diffuse Herde	—	12 "

Die auffallende Congruenz in der Bevorzugung der Unterlappen gegenüber den Oberlappen (30 pCt. gegen 7,5 pCt.) zeigt, dass bestimmte anatomische Vorbedingungen das Haften der Infection an einem bestimmten Lungenabschnitt begünstigen.

Echte Recidive, die durch 6 bis 25 tägige fieberfreie Intervalle, durch Verschwinden und Wiedererscheinen der physikalischen Erscheinungen, der Pneumokokken im Sputum und Blutcultur (Blutcultur nur 3 Fälle) als solche charakterisiert waren, wurden 14 beobachtet. Der Mechanismus eines Durchbruchs der Immunität scheint ähnlich dem des Recidivtyphus zu sein.

Die 511 aufgeführten Pneumonien waren alle, so weit dies durch Blut und Sputumcultur nachweisbar, durch echte Pneumokokken verursacht. Auf diese Zahl echter, localisierter, pneumonischer Infectionen trafen

1. 3 echte, reine Septikopyämien ohne bei der Section nachweisbare Lungenherde, mit Lungenherden 35 Fälle.
2. Echte, rein eitrige Cerebrospinalmeningitis durch Pneumokokken: ohne Lungenherde 3 Fälle, mit Lungenherden 1 Fall. Mit Septikämie gepaart 5 Fälle.
3. Hirnabscess, mit Lungenerscheinungen gepaart 1 Fall.
4. Acute ulceröse Endocarditis mit mächtigen ulcerösen Zerstörungen der Mitral-Tricuspidal-Aortenklappen: 2 Fälle. Beide wiesen massenhafte, dauernd nachweisbare Pneumokokken im Blut auf. Bei 1 Fall fand sich auch ein Abscess hinter dem Aortenzipfel der Mitralis auf, dieser Fall kam erst am 34. Tage post infectionem zu Exitus. 1 Fall von postpneumonischer Endocarditis lenta (oben erwähnt).
5. 1 Fall von Puerperalsepsis (ohne Lungenherde).
6. 2 Fälle von primärer Otitis.
7. 2 Fälle echter traumatischer Pneumonie.
8. 3 Fälle von schwerer embolischer Colitis ulcerosa. 2 Fälle von echter ausgebreiteter croupöser Enterocolitis. Diese letzteren 5 Fälle waren mit Septikopyämie und Lungenherden gepaart, einer mit grossem Pneumokokken-Muskelabscess.
9. Combinationen von Typhus und echter croupöser Pneumokokkenpneumonie 5 Fälle (1 Fall wies in den ersten Tagen Typhusbacillen und wenig Pneumokokken im Blut auf).

10. Echte Mischinfectionen mit Streptokokken 3 Fälle mit tödlichem Ausgang (croupöse Lungenherde). Einmal wurden Streptokokken mit Pneumokokken im Blut gepaart nachgewiesen, einmal nur Pneumokokken.
11. Mischinfection mit Staphylokokken 6 Fälle. Alle geheilt. (Blutcultur ergab in 3 Fällen nur Pneumokokken.)

Auf die 511 Pneumonien trafen in der Beobachtungszeit andersartige Pneumonien:

Reine Streptokokken-Pneumonien. (Streptococcus erysipelatis), 5 Fälle. Alle tödlich. Bei 3 gleichzeitig schwere, echte Streptokokkenseptikämie, 2 primäre, rasch tödlich verlaufende Fälle.

Reine Pyocyaneus-Pneumonien. 2 Fälle.

1. Fall, schwerer Allgemeinstatus. Hyperleukocytose. Einen Monat lang unregelmässiges Fieber bis 39°, langsame Resorption der bronchopneumonischen, diffusen Herde; geheilt. Der Pyocyaneusbacillus wird aus dem Sputum und Lungenpunctat in absoluter Reincultur gezüchtet, das Sputum grüngelb, mit intensivem, typischem Geruch. Puls nicht über 72—86. Im Verlauf wiederholt einzelne Pyocyaneusbacillen im Blut.

2. Fall, wies gleich im Beginn der Erkrankung 20—40 Colonien von Pyocyaneusbacillen im Blute auf (ohne weitere bedeutende Vermehrung der Blutcolonien). Zunehmende schwere, allgemein septische Erscheinungen, denen er nach 12 Tagen erlag. Die Lunge zeigte eine typisch gefärbte, grüngelbe, zähe, schleimige Schnittfläche mit zahlreichen Einschmelzungsherden, Reincultur von Pyocyaneusbacillen aus Lunge, Milz, Nieren.

Reine Tetragenus-Pneumonie. 1 Fall, bei gleichzeitiger schwerer Tetragenusseptikämie (durch Collargolinjection?) rasch geheilt.

Echte Friedländer-Pneumonie. 3 Fälle, 2 davon waren tödlich, einer dieser Fälle wies einige (10 Colonien pro Platte) Bacillen im Blute auf.

Es bleibt noch mitzuteilen, dass wir auf einzelnen Estates eine Reihe von kleinen Endemien rein katarrhalischer Affectionen mit kurzen Fiebern (auf die schon Curschmann hingewiesen) beobachtet, die bei näherer Untersuchung der Sputumcultur sich als höchst wahrscheinlich durch Pneumokokken verursacht erwiesen. In ganz vereinzelten Fällen konnten wir durch grosse Blutculturen und Anreicherung vereinzelte Pneumokokken im Blute nachweisen. Auch diese schon zeitlich und local begrenzten, aber gleichartigen leichten Endemien weisen darauf hin, dass nicht immer die Infection von dem im Munde saprophytisch lebenden Pneumokokken ausgehen muss, sondern dass auch Contactmöglichkeiten wahrscheinlich sind.

Chemotherapeutische Versuche.

Die Geschichte der Therapie der Pneumonie ist eine recht wechselvolle, die Irrwege, die die Therapie gegangen, sind mannigfaltig, eine causale Therapie wurde wiederholt versucht, oft mit Enthusiasmus aufgenommen, aber wie so viele therapeutische Hoffnungen rasch wieder



vergessen und begraben. Nur das Chinin, dessen specifische Wirkung besonders von Aufrecht verfochten wird, hat längere Zeit wenigstens innerhalb einzelner Schulen seinen Platz behaupten können.

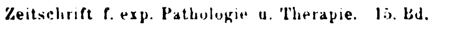
Felix Rosenthal hat vor kurzem diese causal-chemotherapeutischen Versuche kritisch zusammengestellt. Das Facit aus den früheren Versuchen war, dass eine wirklich causale Chemotherapie noch nicht gefunden und dass eben nur der Gesamtorganismus, vor allem das Herz und die Circulation zum Kampfe gegen die Infection gerüstet und im Kampfe selbst weitgehend unterstützt werden konnte.

Durch die Immunserumbehandlung, deren Anfänge mit dem Namen G. und F. Klemperer eng verknüpft sind, und die in ihrer weiteren Entwickelung durch Römer einerseits und Neufeld und Haendel andererseits experimentell ausgebaut und wohl mit zweifellosem Erfolg auch auf die Therapie der menschlichen Pneumonie übertragen wurde, ist auf anderem Wege eine causale Therapie versucht und auch bis zu einem gewissen Grade erreicht worden.

Morgenroth und Levy haben nun anschliessend an Trypanosomenheilversuche von Morgenroth und Halberstädter, auf exacte Versuche gestützt, in einem höheren Homologen des Hydrochinins, dem Aethylhydrocuprein (Optochin), ein specifisches pneumococcocides Agens gefunden. Diese Versuche schlossen im Princip an die Chinintherapie der Pneumonie an und wurden zuerst mit Methylhydrocuprein oder Hydrochinin gemacht. Chinin und Hydrochinin entwickelten bei der experimentellen Pneumokokkeninfection keine oder nur ganz geringe chemotherapeutische Qualitäten.

Das Aethylhydrocuprein, das durch Eintritt der Aethylgruppe in die Seitenkette des Chinolinkernes zum höheren Homologen des Methylhydrocuprein oder Hydrochinin wird, zeigte plötzlich und sprunghaft — wie das auch bei anderen Heilmitteln mit complicierter Structur der Fall ist — ganz exquisite pneumococcocide Eigenschaften, die soweit gingen, dass unter bestimmter Versuchsanordnung bis zu 100 pCt. Heilung bei der experimentellen Pneumokokkenseptikämie der Mäuse erzielt wurde.

Die experimentellen Grundlagen ergaben, dass sowohl eine prophylaktische und eine Schutzwirkung, als auch eine Heilwirkung selbst noch bei ausgeprägter Septikämie zu erreichen war. Die Resultate und die Versuchsanordnung sind in den Arbeiten von Morgenroth und Levy, Morgenroth und Kaufmann ausführlich niedergelegt, vor kurzem dann von F. Rosenthal erneut zusammengestellt worden, so dass sich eine Wiederholung hier erübrigt. Die bei der Mäuse-Septikämie angewandte Dosierung war zwar, auf menschliche Gewichtsverhältnisse übertragen, eine massige und unmögliche. Es war aber im Hinblick auf den Mangel jeder Abwehrstoffe bei der Maus, der stets eine tödliche Pneumokokkenseptikämie aufkommen lässt, einerseits, dann auf die im Princip doch in der Ueberzahl locale Erkrankung des Menschen und vor allem im Hinblick auf die dem Menschen zur Verfügung stehenden, schon im Normalserum vorhandenen Abwehrstoffe andererseits, nicht ausgeschlossen, dass eine Dosierung bei der Pneumonie des Menschen gefunden werden könne, die Heilwirkung unter Vermeidung von Giftwirkung ermöglichen würde.





Böhncke hat nach dem Vorgang von Neufeld und Engwer (Meerschweinchenversuche bei experimenteller Pneumonie) bei der experimentellen Mäuseseptikämie eine combinierte Behandlung mit Pneumokokkenserum und Aethylhydrocuprein versucht und exact nachgewiesen, dass bei Schutzversuchen die Heilwirkung von 33 pCt. bei reiner Chemotherapie, von 66 pCt. bei reiner Serotherapie auf 100 pCt. Heilung bei combinierter Therapie gesteigert werden kann, dass bei Heilversuchen, beginnend 1—2 Stunden nach der Infection, der Heilerfolg von je 11 pCt. auf 83 pCt. gesteigert werden kann, dass der Schwellenwert des Pneumokokkenserums durch die Combinationstherapie um das 20—100fache der tödlichen Infectionsdosis gesteigert werden könne. Besonders die gleichlaufenden Versuche von Neufeld und Engwer waren interessant, da sie bewiesen, dass das Aethylhydrocuprein auch bei einer der menschlichen Pneumonie ähnlichen Localerkrankung, der experimentellen Meerschweinchenpneumonie, wirksam war.

Ein wichtiger Factor der Chemotherapie war, dass sie die bei der Serotherapie nicht seltene und verhängnisvolle Resistenz gewisser heterologer, in ihrem Abwehrvermögen atypischer Pneumokokkenstämme zum grössten Teil auszuschalten vermag, obwohl nicht übersehen werden darf, dass Böhncke einen Stamm (Marks) beobachtete, der imstande war, die toxische Grenze des Aethylhydrocupreins erheblich zu erniedrigen. Es gelang bei diesem letzteren Stamm mit relativ niedrigen Aethylhydrocupreindosen unverkennbare Heilwirkungen zu erzielen. Da bei der Therapie der menschlichen Pneumonie die Aethylhydrocupreindosis wegen der Nebenwirkungen auf das Nervensystem an sich eine relativ niedere sein muss, ganz erheblich niedriger als im experimentellen Mäuseversuch, so ist gerade diese Gefahr bei der Chemotherapie der menschlichen Pneumonie nicht sehr ins Gewicht fallend.

Die weitere Verfolgung dieser experimentellen Untersuchungen durch Morgenroth und seine Mitarbeiter zeigte, dass nicht die massive Einzeldosis, durch die an sich toxische Wirkungen drohen, sondern kleinere verteilte, wiederholte Dosen — also eine Dauerwirkung — bei Heilversuchen das therapeutische Optimum ergaben. Besonders die subcutane Anwendung der öligen Lösung der freien Alkaloidbase, bei der eine langsame Resorption garantiert ist, ergab bis zu 100 pCt. Heilung im Schutzversuch.

Aehnlich wie bei Protozoen tritt auch bei den Pneumokokken, die ja den Protozoen durch ein besonders gleichartiges Verhalten gegen bestimmte Reagentien nahe stehen, bei gewissen Stämmen eine rasch einsetzende Arzneifestigkeit gegen Aethylhydrocuprein auf.

Die Dosierung war so, dass im Tierversuch 0,5 ccm der 2 proc. öligen Lösung oder 0,01 der Base pro 20 g Maus, 4tägig alle 24 Stunden gegeben, die Normalheilungsdosis darstellte.

Geringere Dosen waren ungenügend; 0,7 ccm der 2 proc. öligen Lösung genügten als einmalige Dosis im Schutzversuch für die Sterilisierung.

Beim combinierten Serum-Aethylhydrocuprein-Versuch (Böhncke) genügte dagegen bereits eine einmalige Injection von 0,45 ccm



der 2 proc. öligen Lösung der Base plus 0,0007 Serum zur Schutz- und Heilwirkung.

A. Fränkel[1]) und A. E. Wright[2]) haben die croupöse menschliche Pneumonie mit Aethylhydrocuprein behandelt. Während sich Wright absolut ablehnend verhält, gibt A. Fränkel eine Heilwirkung, die sich vor allem in einer Beschleunigung der Krisis kundtut, im begrenzten Masse zu. Kurz zusammengefasst waren seine Resultate wie folgt:

21 Fälle kamen zur Beobachtung:

1. deutliche Heilwirkung . . . . . 6 Fälle
2. zweifelhafte Heilwirkung . . . . 9 „
3. keine Heilwirkung . . . . 6 „

Es handelte sich um eine Pneumonie-Epidemie von gutartigem Charakter mit Neigung zu verspäteter Krisis bzw. Lysis. Die Dosierung war 0,5 pro Einzelgabe bis zu 2,5 g pro die. In 3 Fällen wurden bei hoher Dosierung Amblyopien beobachtet, die zwar in 2 Tagen nach Aussetzen des Medicaments total zurückgingen, aber immerhin die Dosierungsgrenzen bestimmten. Die spätere Dosierung war 1,5 g pro die, in 3 Dosen à 0,5 g per os.

A. Fränkel verkennt nicht die Heilwirkung, hält aber das Aethylhydrocuprein in seiner jetzigen Form zum klinischen Gebrauch für ungeeignet.

Als ich hier meine Versuche mit Aethylhydrocuprein, das mir durch freundliche Vermittlung von Professor Morgenroth durch die vereinigten Chininfabriken Zimmer & Co. in Frankfurt a. M. in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt wurde, im vergangenen Jahre begann, waren sowohl die Arbeiten von Neufeld und Engwer, wie von Böhncke, A. Fränkel, Wright noch nicht erschienen. Es musste deshalb die Dosierung und Grenze beim Menschen (bei Versuchen an Malariakranken) zuerst bestimmt werden.

Ich schicke dies auch deshalb voraus, da wir nur einen Teil unserer Kranken mit Aethylhydrocuprein allein, dagegen die Ueberzahl combiniert mit Reconvalescentenserum behandelt haben, da es uns nach unseren Erfahrungen, die wir mit Reconvalescentenserum (an etwa 50 besonderen Fällen) gemacht, möglich schien, die Aethylhydrocupreindosis durch Combination mit Reconvalescentenserum bei gleichbleibender Wirkung zu erniedrigen. Ich hebe dies nicht aus irgendwelchen Prioritätsgründen, sondern nur zur Constatierung der Tatsache hervor, dass mir bei Beginn dieser Combinationstherapie die mehr oder minder gleichgerichteten experimentellen Arbeiten von Neufeld und Engwer und Böhncke unbekannt waren. Reconvalescentenserum entfaltet, wenn es nur kurz nach der Krisis bei einer echten mit Continua und steiler Krisis verlaufenen Pneumonie entnommen wird, nach unseren Erfahrungen, die übrigens in Versuchen von Neufeld und Händel eine gewisse Stütze finden, in einer ganzen Reihe von Fällen einen deutlichen, wenn

1) A. Fränkel, Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 14. Vereinsbeil.

2) A. E. Wright, Lancet. 14. u. 21. Dec. 1912.



auch nicht mächtigen therapeutischen Effect. Vorbedingung ist, dass es in genügend grosser Dosis von 40—100 ccm 1, 2 bis 3 mal wiederholt gegeben wird.

Die Anwendung von Reconvalescentenserum ist wiederholt und mit recht verschiedenem Erfolg versucht worden. (Literatur zusammengestellt bei Neufeld, Pneumokokken, Handbuch von Kolle-Wassermann.)

Exacte Wertbestimmungen sind natürlich bei Reconvalescentenserum, wenn es nicht von Fall zu Fall auf seinen Schutzwert im Mäuseversuch austitriert wird, nicht möglich, für die klinische Verwendung, wenn die oben auseinandergesetzten Bedingungen erfüllt werden, aber auch nicht absolut notwendig.

An sich ist die sich gegenseitig steigernde Wirkung von Serum und Aethylhydrocuprein bisher nur empirisch festgestellt, in ihrem inneren Zusammenhang jedoch noch keineswegs klargestellt und eigentlich theoretisch nicht recht verständlich. Es ist hierauf auch von Friedberger in der Discussion zu dem Vortrag von Neufeld und Engwer hingewiesen worden. Vielleicht ist die sich gegenseitig ergänzende Wirkung wenigstens bei der menschlichen Pneumonie rein quantitativ zu erklären, und zwar so, dass durch das Aethylhydrocuprein zahlreiche Pneumokokken abgetötet werden, dass die sich cumulierende Bildung von Abwehrstoffen ihren Schwellenwert, der die Krisis ermöglicht, gegen diese durch wiederholte Behandlung dauernd herabgeminderte Masse von Infectionserregern früher und leichter erreicht. Es wäre in diesem Falle die Annahme einer Begünstigung der Bildung von Abwehrstoffen durch Aethylhydrocuprein nicht absolut nötig und die Wirkung des Aethylhydrocupreins bei fehlender Beeinflussung der Leukocytencurve und der Phagocytose verständlich. Ganz ohne Wirkung auf die Bildung von Antistoffen scheint jedoch das Aethylhydrocuprein nicht zu sein, da Morgenroth und Levy septikämische Mäuse, die durch Aethylhydrocuprein geheilt waren, nach 8—10 Tagen nicht mehr inficieren konnten.

Ich möchte vor dem Eingehen auf die Einzelversuche einige Worte über die allgemeine Bewertung eines therapeutischen Effects bei der Pneumonie sagen.

Diese Bewertung ist überaus schwierig und kann meiner Ansicht nach bei kleineren Beobachtungsreihen nicht statistisch nachgewiesen werden, wenn die Heilerfolge nicht mächtig, rasch, gleichartig und eklatant sind.

Es liegt dies in der Art der Erkrankung an sich begründet, die bei scheinbar schwerem Beginn einmal abortiv verlaufen kann, die andererseits bei relativ leichtem Beginn durch Invasion grösserer Lungenbezirke, durch massenhaften Einbruch von Pneumokokken in die Blutbahn, durch andere locale Complicationen, durch besondere Toxität zu schwerem, eventuell infaustem Verlauf übergehen kann. Wenn auch der Charakter einer momentan herrschenden Epidemie einheitlich zu sein pflegt, so ist bei kleineren Versuchsreihen der Einwand des Zufalles nicht ganz zurückzuweisen. Ziffernmässig können nur ganz besonders grosse Versuchsreihen, die über verschiedene Endemien und über grosse Spannen Zeit sich erstrecken, ein sicheres Resultat ergeben. Für kleinere Versuchs-



reihen, die Hunderte von Beobachtungen nicht überschreiten, kann eigentlich nur die sorgfältige klinische Bewertung, Beobachtung und gesamte Betrachtung des einzelnen Falles als Kriterium für einen therapeutischen Erfolg herangezogen werden, die hier dann ganz erheblich mehr leistet als irgendwelche vergleichende statistische Ziffern; aber auch sie ist wie gesagt nicht frei von Ueberraschungen und Täuschungen.

Es war mir deshalb bei der besonders für unsere Arbeiter hygienisch überaus wichtigen Pneumoniefrage ein Bedürfnis, unser Material der letzten Jahre eingangs kurz zu behandeln, um die hier bestehende Grundlage für eine genaue klinische und bakteriologische Untersuchung und Bewertung des Falles darzutun und zu garantieren. Von dem Gesichtspunkt dieser klinischen, abwägenden Beobachtung des einzelnen Falles nach seiner Eigenart und seinen Verlaufschancen möchte ich auch mein Urteil über den chemotherapeutischen Wert des Aethylhydrocupreins aufgefasst wissen. Ich habe hier — namentlich bei der combinierten Behandlung — mich des bestimmten Eindruckes eines deutlichen Heilwertes des Aethylhydrocupreins nicht verschliessen können. Ich werde seine Anwendung nicht nur aus experimentellen, sondern bereits aus rein therapeutischen Gründen fortsetzen. Ich kann aber nicht verhehlen, dass sein Heilwert bei der menschlichen Pneumonie in dem jetzigen Anwendungsmodus noch sehr weit von dem bei dem experimentellen Mäuseversuch erreichten entfernt ist.

Zunächst nun unsere Dosierung und Anwendungsart: Die ersten Versuche bei Pneumonie (nach orientierenden Versuchen bei Malaria) wurden mit intravenösen Injectionen einer $^1/_2$proc. warmen Lösung von Aethylhydrocuprein. hydrochloricum in 0,5 proc. NaCl-Lösung und zwar mit je 150 ccm = 0,75 g Aethylhydrocuprein gemacht. Diese Injectionen rufen kurz vorübergehende leichte Schwindelerscheinungen hervor, Thrombosen der Venen werden vereinzelt beobachtet (Malariaversuche), die Erscheinungen gehen rasch vorüber, Amblyopie oder Cylindrurie wurde nicht beobachtet.

1. Fall. 2. Krankheitstag: Ausgebreitete croupöse Pneumonie der ganzen rechten Lunge, Leukocyten 7600. Status gravis, Puls gut. Im Blut Massen von Pneumokokkencolonien. 0,75 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. intravenös, 24 Stunden später dasselbe. Die Pneumokokken werden nicht vermindert, der Kranke stirbt am 3. Tag nach Beginn der Behandlung. Section: Septische Organe, in Lunge frisches blutiges Infiltrat. In allen Organen Pneumokokken. Keine Einwirkung.

2. Fall. Schwere Hospitalinfection. Linker Unterlappen. Status gravis, Leukocyten 28800, im Blut einzelne Pneumokokken. Am 3. und 4. Krankheitstage je 0,75 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. intravenös, Pneumokokken verschwinden, Krisis tritt erst 4 Tage später ein, die Continua fällt nach der Aethylhydrocupreininjection von 39,6° auf 38,2°. Allgemeinbefinden nicht geändert; die Lösung und Resorption trat nach der Krisis sehr rasch und vollständig ein. Einwirkung fraglich.

3. Fall. Schwerer Fall. Leukocyten 12000. Rechter Unterlappen. Hohe Continua. Einzelne Pneumokokken im Blut, die am 3. Behandlungstage verschwinden. Am 2., 3., 4. Krankheitstage je 0,75 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. intravenös, am 6. Tage Krisis mit rascher Lösung. Kein deutlicher Einfluss auf den Verlauf.

Behandlung mit intramusculären Injectionen der öligen Lösung der freien Aethylhydrocupreinbase.

Es wurde stets eine 5proc. Lösung der Base in reinem sterilisiertem Sesamöl benutzt. Das Aethylhydrocuprein löst sich in dieser Concentration bei leichter Erwärmung des Oeles sehr leicht und vollständig.

Die Injectionen sind im allgemeinen schmerzhaft und führen zu Infiltraten. Schmerzen und Infiltrate gehen rasch zurück, wir haben niemals Abscesse oder Nekrosen gesehen.

Die Dosis war 1. zweimal täglich 0,5 2—5 Tage
2. dreimal „ 0,5 2—5 „
3. viermal „ 0,25 2—5 „
4. viermal „ 0,5 2 „

Bei dieser Dosierung haben wir niemals Amblyopien beobachtet. Die Injectionen wurden in Intervallen von 12 bzw. je 8 oder 6 Stunden gemacht, so dass bei der langsamen Resorption der öligen Lösungen eine dauernde Aethylhydrocupreinzufuhr garantiert war.

Es ist von Morgenroth und seinen Mitarbeitern ja schon darauf hingewiesen worden, dass die fractionierte, in bestimmten Intervallen gegebene Dosis, das heisst die Dauerwirkung das therapeutische Optimum bildet. Bei den mit Reconvalescentenserum combinierten Fällen wurden täglich einmal gleichzeitig mit den ersten Injectionen 20—40—50 ccm Serum subcutan gegeben. Die intramusculären Injectionen der öligen Lösung wurden in die Nates gemacht.

1. Fälle, die nur mit der öligen Lösung allein behandelt wurden.

1. Schwerer Fall. Hyperleukocytose. Ganze rechte Lunge. Continua bis 39°. Am 3. und 4. Krankheitstage je dreimal 0,5 Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung subcutan, Krisis tritt am 2. Tag der Cupreinbehandlung ein, sehr rasche Lysis des Infiltrates, rasch entlassen. Deutliche Einwirkung.

2. Schwerer Fall. Leicht remittierende 6tägige Continua, Hyperleukocytose. Linker Unterlappen. Am 2., 3., 4. Tage je zweimal 0,5 g Cupreinbase in öliger Lösung subcutan. Krisis tritt erst zwei Tage später ein. Rasche Lysis des Infiltrates, totale Heilung. Fragliche Einwirkung.

3. Sehr schwerer Fall. Hyperleukocytose. Leicht remittierende Continua mit lytischem Abfall. Rechter Mittel- und Oberlappen. Am 2., 3., 4., 5. Tage je dreimal 0,5 g Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung. Rascher lytischer Abfall der Temperatur vom 6. Tage. Gute und rasche Lösung des Infiltrates und rasche Erholung. Deutliche Einwirkung.

4. Carneficierter rechter Unterlappen, leichte Hyperleukocytose. Rechter Ober- und Mittellappen frisch befallen. Dilatatio cordis. Am 2. und 3. Krankheitstage zweimal 0,5 g Cupreinbase in öliger Lösung. Am 4. Krankheitstage gestorben. Section: Hepatisation des rechten Ober- und Mittellappens, im Unterlappen alte Carnefication und Schrumpfung mit röhrenförmigen Bronchiektasien. Herzmuskel rigide, gelbrot, fleckig, Höhlen dilatiert mit weiten Kammerostien, Wand etwas hypertrophisch. Keine Einwirkung.

5. Schwerste Pneumonie mit massenhaften Pneumokokken im Blut. Ganze rechte Lunge infiltriert. Aufnahme am 2. Krankheitstage. Am 3. und 4. Krankheitstage viermal 0,5 g Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung. Am 5. Krankheitstage sind



die Blutcolonien an Zahl vermindert. Exitus. Section: Septische Organe, ganze rechte Lunge hepatisiert, centrale Einschmelzungsherde. Einwirkung auf die im Blute kreisenden Pneumokokken (?).

2. Fälle mit combinierter Behandlung.
Oelige Lösung der Base mit Reconvalescentenserum.

1. Mittelschwerer Fall. Hyperleukocytose, ohne Pneumokokken im Blut. Linker Unterlappen. Leicht remittierende Continua. Am 2. und 3. Krankheitstage je zweimal 20 ccm Serum mit je zweimal 0,5 g Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung. Steile Krisis am 3. Tage. Rasche totale Resorption. Deutliche Einwirkung.

2. Mittelschwerer Fall. Kleine remittierende Continua. Hyperleukocytose. Rechter Mittel- und Unterlappen. Am 2. und 4. Krankheitstage je zweimal 20 ccm Serum mit je zweimal 0,5 g Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung. Steile Krisis am 5. Krankheitstage. Rasche Lysis und Resorption der ausgebreiteten Infiltrate, rasche Erholung. Deutliche Einwirkung.

3. Leichter Fall. Hyperleukocytose. Linker Unterlappen. Continua 39,5. Am 2. Krankheitstage 40 ccm Reconvalescentenserum + zweimal je 0,5 g Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung. Am 3. Tage steiler kritischer Abfall auf 37,4. Rasche totale Heilung. Deutliche Einwirkung.

4. Schwerer Fall. Hyperleukocytose. Rechter Mittel- und Unterlappen mit grossem pleuritischem Erguss. Tief remittierendes Fieber bis 39,5°. Am 2., 3., 4. Krankheitstage je 30 ccm Serum mit dreimal je 0,5 g Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung. Am 5. Tage steile Krisis. Das Exsudat kehrt nach einmaliger Entleerung nicht wieder zurück. Rasche Resorption der Infiltrate und rasche allgemeine Erholung. Deutliche Einwirkung.

5. Sehr schwerer Fall. Geringe Hyperleukocytose. Rechter und linker Oberlappen. 7 tägige hohe Continua (40,3°). Am 3., 4., 5., 6. Tage je 20 ccm Serum und zweimal je 0,5 g Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung. Am 7. Tage Krisis, dann auffallend rasche Erholung. Einwirkung sehr wahrscheinlich.

6. Mittelschwerer Fall. Hyperleukocytose. Ganze linke Lunge. Tief remittierendes Fieber bis 39°. Am 3., 4., 5., 7. Tage je zweimal 0,5 g Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung und je 20 ccm Serum. Krisis am 7. Tage. Rasche Resorption und rasche Erholung. Einwirkung fraglich.

7. Sehr schwerer Fall. Croupöse Pneumonie der ganzen rechten Lunge, wandernd. Hyperleukocytose. 6tägige Continua, dann bis zum 12. Tage tief remittierendes Fieber bis 39°. Ende der Temperatur am 12. Tage kritisch. Am 1., 2., 3., 4., 8., 10. Tage je zweimal 0,5 g Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung und täglich je 20 ccm Serum. Der sehr schwere Fall wurde ganz wider Erwarten geheilt. Einwirkung wahrscheinlich.

8. Sehr schwerer Fall, mit schwerer Anchylostomiasis complicicrt. Hyperleukocytose. Die Pneumonie wandert vom Unterlappen in die Spitze des Oberlappens. 8 tägige hohe Continua. 150—200 Culturen im Blut (kleine Platte). Schwere allgemeine Erscheinungen, septische Stühle, Herzdilatation mit Insufficienzerscheinungen. Vom 3. Krankheitstage an je zweimal 0,5 g Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung mit je 20 ccm Serum täglich bis zur Krisis am 8. Tage. Das Blut wird am 5. Krankheitstage steril. Das Infiltrat besteht fort, wird jedoch im weiteren Verlauf total gelöst und resorbiert. Einwirkung sehr wahrscheinlich.

9. Mittelschwerer Fall. Hyperleukocytose. Rechter Oberlappen. Am 2. Krankheitstage zweimal 0,5 g Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung mit 20 ccm Serum. Steile Krisis am 3. Tage. Infiltrat löst sich sehr rasch. Deutliche Einwirkung.



10. Sehr schwerer Fall. Sehr hohe Leukocytenzahl, massenhaft Pneumokokken im Blut. Rechter Unterlappen. Am 3. und 4. Krankheitstage je viermal 0,25 g Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung mit je 40 ccm Serum. Am 5. Krankheitstage gestorben. Keine Verminderung der Pneumokokken in der Blutbahn. Section: Hepatisation des rechten Unterlappens, septische Organe. Käsige Tuberculose der Hilusdrüsen mit frischen Knötchen im Lungengewebe. Myodegeneratio cordis, Anchylostomiasis mit Dilatation. Allgemeine Organatrophie. Keine Einwirkung.

11. Schwere Pneumonie. Vereinzelte Pneumokokken im Blut, die am 4. Tage verschwinden. Hyperleukocytose. Rechter Unterlappen. Am 2., 3., 4. Krankheitstage je zweimal 0,5 g Aethylhydrocupreinbase in öliger Lösung subcutan mit je 30 ccm Serum. Tief remittierendes Fieber mit Krisis am 4. Tage. Aethylhydrocuprein ausgesetzt. Vom 6. Tage 5 tägige hohe Continua mit rascher Einschmelzung des ganzen Unterlappens. Gestorben. Section: Grosser Abscess des rechten Unterlappens (im Abscesseiter Staphylokokken und wenige Pneumokokken), frische miliare Tuberculoseaussaat in beiden Lungen. Einwirkung fraglich.

3. Fälle, die mit Aethylhydrocuprein. hydrochl. per os behandelt wurden.

Ich übergehe 6 Fälle, die im Beginn der Versuche teils mit Aethylhydrocuprein allein, teils mit Serum combiniert mit Dosen von unter 0,75 g täglich behandelt wurden; bei ihnen war eine Einwirkung nicht zu constatieren.

Die Dosierung war dann zwei-, drei- bis viermal 0,5 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. oder sechs- bis achtmal 0,25 g in 24 Stunden in gleichen Pausen Tag und Nacht gegeben. Amblyopien wurden nicht beobachtet.

1. Schwerer Fall (Hospitalinfection). Hyperleukocytose, 4 tägige leicht remittierende Continua bis 39°. Linker Unterlappen. Am 2., 3., 4. Krankheitstage je dreimal 0,5 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. Am 5. Tage Krisis. Rasche Resorption und totale Heilung. Einwirkung deutlich.

2. Mittelschwerer Fall. Hyperleukocytose. Linker Unterlappen. 5 tägiges tief remittierendes Fieber bis 39°. Vom 2.—5. Krankheitstag täglich je sechsmal 0,25 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. Am 5. Tage Krisis. Rasche totale Lösung. Einwirkung deutlich.

3. Mittelschwerer Fall. Hyperleukocytose. Rechter Unterlappen. Temperatur von 39,5°. Am 2. Krankheitstage je sechsmal 0,25 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. Am 3. Tage fällt die Temperatur steil ab. Rasche und totale Lösung. Einwirkung deutlich.

4. Schwerer Fall. Hyperleukocytose. Rechter Mittel- und Unterlappen. 10 tägiges, unregelmässiges, remittierendes Fieber bis 39°. Vom 3. Krankheitstage täglich sechsmal 0,25 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. Am 10. Tage entfiebert, ohne Lösung des Unterlappen-Infiltrates, am 14. Tage Recidiv im rechten Oberlappen. Ausgang: Carnefication des rechten Unterlappens. Keine Einwirkung.

5. Schwerer Fall. Hyperleukocytose. Linker Unterlappen. 5 tägige Continua. Vom 2.—4. Tage je sechsmal 0,25 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. Krisis am 6. Tage. Rasche und totale Resorption. Einwirkung wahrscheinlich.

6. Sehr schwerer Fall. Mit schweren Allgemeinerscheinungen. Hyperleukocytose. Hohe Continua. Vom 3.—9. Krankheitstage täglich achtmal 0,25 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. Krisis am 9. Tage. Deutlicher Rückgang der Allgemeinerscheinungen am 5. Tage. Lösung des Infiltrates etwas verzögert, doch total. Einwirkung sehr wahrscheinlich.

7. Schwerer Fall. Asthma bronchiale mit acuter eitriger Bronchitis und ausgebreiteten bronchopneumonischen Herden in beiden Lungen. Hyperleukocytose.



Tief remittierendes, unregelmässiges Fieber. Vom 3.—6. Krankheitstage täglich achtmal 0,25 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. Temperatur fällt vom 8. Tage an lytisch, die Herde werden resorbiert. Einwirkung fraglich, doch wahrscheinlich.

4. Fälle, die mit Aethylhydrocuprein. hydrochl. per os und Serum combiniert behandelt wurden.

1. Mittelschwerer Fall. Hyperleukocytose. Ganze rechte Lunge. Hohe Continua. Am 2., 4., 6. Tag je zweimal 0,5 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. und 20 ccm Serum täglich. Am 6., 7., 8. Tag lytischer Abfall der Temperatur. Lösung des Oberlappens etwas verzögert, doch total. Rasche Erholung. Einwirkung wahrscheinlich.

2. Schwerer Fall. Hyperleukocytose. Linker Unterlappen. 4 tägige hohe Continua. Am 2., 3., 4. Tag je viermal 0,25 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. mit je 30 ccm Serum täglich. Am 4. Tag steile Krisis, rasche totale Heilung und Erholung. Deutliche Einwirkung.

3. Schwerer Fall. Hyperleukocytose. Linker Unterlappen. Am 2. und 3. Krankheitstage je dreimal 0,5 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. mit 40 ccm Serum täglich. Am 3. Tage Krisis mit rascher Lösung. Am 6. Tag Recidiv im rechten Unterlappen. Am 1. und 2. Recidiv-Krankheitstag je dreimal 0,5 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. mit täglich 30 ccm Serum. Am 3. Tage Krisis, rasche Lösung. Einwirkung deutlich.

4. Schwerer Fall. Hyperleukocytose. Tief remittierendes Fieber bis 39,5°. Ganze rechte Lunge. Pericarditis exsudativa purulenta acuta, massenhafte Colonien in der Blutcultur vom 2. Krankheitstage an. Vom 2. Krankheitstage an je sechsmal 0,25 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. mit 50 ccm Serum. Am 4. Tage Verminderung der im Blut kreisenden Pneumokokken. Am 4. Tage gestorben. Section: Septische Organe, frisches kleines Empyem rechts. Pericarditis purulenta; rechts perihilärer, alter, abgekapselter Käseherd. Einwirkung sehr fraglich. (Verminderung der im Blut kreisenden Pneumokokken?)

5. Schwerer Fall. Aufnahme am 4. Krankheitstag. Rechter Unterlappen. Hypoleukocytose, massenhaft Pneumokokken im Blut, am 4. Tag viermal 0,5 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. und 50 ccm Serum. Am 5. Tag Exitus. Blutbefund unverändert. Septische Organe, kleine Abscesse im hepatisierten rechten Unterlappen. Keine Einwirkung.

6. Sehr schwerer Fall. Croupöse Pneumokokken-Pneumonie des linken Unterlappens mit Typhus abdominalis. Anfangs leichte Hyperleukocytose, dann Hypoleukocytose. Hohe viertägige Continua bis 39°. Vom 1.—4. Krankheitstag je 30 ccm Serum und sechsmal 0,25 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. täglich. Am 4. Tag Temperaturabfall bis 38°. Einsetzen remittierender, niederer, unregelmässiger Temperaturen. Status gravis erheblich gebessert, Typhuserscheinungen bestehen fort. Einwirkung deutlich.

7. Sehr schwerer Fall. Hyperleukocytose. Linker Oberlappen. Vom 1.—3. Tag täglich sechsmal 0,25 g Aethylhydrocuprein. hydrochl. 3 tägige Continua mit Krisis am 3. Tag und einsetzender Lösung. 3 tägige fieberfreie Periode. Am 6. Tage setzt erneut eine hohe 5 tägige Continua mit schweren Allgemeinerscheinungen und erneutem Infiltrat ein. Erneute gleiche Aethylhydrocuprein-Gabe ohne deutliche Einwirkung (arzneifest?); es werden deshalb am 3. und 4. Recidivtage je 30 ccm Serum beigegeben. Krisis am 5. Tag mit totaler Lösung und rascher Heilung. Einwirkung deutlich.

8. Schwerer Fall (Hospitalinfection). Hyperleukocytose. Rechter Mittel- und linker Unterlappen. Hohe Continua. Täglich sechsmal 0,25 g Aethylhydrocuprein vom 1.—4. Tag keine deutliche Besserung; es werden am 5. und 6. Tag je 30 ccm



Serum beigegeben. Am 6. Tage kritischer, steiler Abfall. Langsame, doch totale Lösung. Einwirkung wahrscheinlich.

Uebersehen wir die in den kurzen Protokollen enthaltenen Resultate, so kann man sich — wie eingangs hervorgehoben — des Eindrucks einer deutlichen Beeinflussung der Infection, das heisst einer Heilwirkung, durch Aethylhydrocuprein bei den uncompliciert gelagerten Fällen nicht entziehen.

Alle diejenigen Fälle, die zum Exitus gekommen, wiesen Besonderheiten und Complicationen auf, die die Situation erheblich erschwerten und auch sonst gewöhnlich rettungslos zum Tode führen; gegen sie ist das Aethylhydrocuprein absolut machtlos. Es kommt eine zweite Gruppe von schweren (zum ganz kleinen Teil mit anderweitigen Veränderungen complicierten) Fällen, die sonst wenigstens teilweise eine ungünstige Prognose erwarten liessen, sie kamen alle zur Heilung, zum Teil mit überraschend schnell einsetzender Krisis. Besonders hervorzuheben ist die fast stets erfolgte rasche totale Lösung des Infiltrates und die rasche Erholung des Patienten.

Einige Fälle sind deshalb interessant, weil sie nach längerem oder kürzerem Fieber und symptomfreien Intervallen ein typisches Recidiv zeigten. Zwei dieser Recidive reagierten auf Aethylhydrocuprein gut, zwei Fälle waren gegen Aethylhydrocuprein allein scheinbar refractär, doch schien es auch hier bei späterer Serumbeigabe eine Wirkung zu entfalten. Ein Fall wies bis 200 Colonien pro Blutplatte auf — sonst eine prognostisch sehr ungünstige Erscheinung —; die zahlreichen im Blut circulierenden Pneumokokken waren am 2. Tage der combinierten Serum-Aethylhydrocupreinbehandlung verschwunden.

Da die vereinzelten im Blut nachzuweisenden Kokken im allgemeinen 1—2 Tage vor oder mit der Krisis zu verschwinden pflegen, so möchte ich auf ihre eventuelle Beeinflussung durch das Aethylhydrocuprein keinen besonderen Wert legen.

Die mittelschweren und leichten Fälle zeigten zum grossen Teil eine vorzeitig einsetzende definitive Krisis. Ein Entscheid über die therapeutische Beeinflussung dieser Fälle ist besonders schwierig, da gerade leichte Fälle hier oft zu abortivem Verlauf neigen.

Das Schwergewicht möchte ich auf die Beeinflussung der schweren Fälle legen, denn hierunter waren Fälle, deren Rettung sowohl von mir als auch von meinen Mitbeobachtern dem Aethylhydrocuprein zugeschrieben werden musste. Ich gebe natürlich ohne weiteres zu, dass auch hier nur ein Eindruck und kein unumstösslicher Beweis gewonnen werden konnte. Wenn auch das Aethylhydrocuprein allein eine Einwirkung nicht verkennen lässt, so waren die Erfolge für unser Empfinden bei der Combination mit Serum rascher, markanter und häufiger. Es stimmt dies ohne Weiteres mit den experimentellen Ergebnissen von Engwer und Neufeld, von Boehncke überein. Genauer wird sich die Serumgabe zu dem Aethylhydrocuprein noch ermitteln lassen, wenn ein genau titriertes hochwertiges Serum angewandt wird. Ich glaube, dass es auf diesem Wege vielleicht gelingen wird, die Aethyl-

hydrocupreindose noch schärfer zu präcisieren und sicher unter der toxischen Grenze zu halten und dabei doch bessere Resultate zu erzielen.

Als geeignete Dosierung möchten wir nach unseren Versuchen empfehlen; Bei primär leichten Fällen alle 8 Stunden je 10 ccm einer 5proc. öligen Lösung der freien Aethylhydrocupreinbase in Sesamöl oder Olivenöl, intramusculär, bis zur Krisis. Diese Anwendung öliger Lösung der Aethylhydrocupreinbase gewährt eine langsame Resorption, eine gleichmässige Verteilung des Aethylhydrocupreins über eine gewisse Zeitspanne, hat jedoch — weniger bei unseren wenig sensiblen Arbeitern — aber wohl bei empfindlichen Personen gewisse Unbequemlichkeiten durch das schmerzhafte Infiltrat. Wir haben dies zu umgehen versucht, indem wir durch innerlich gegebene, kleine fractionierte Dosen von 0,25 bis zur Tagesdose von 2 g in achtmaligen Gaben, genau über 24 Stunden verteilt, die gleiche Dauerwirkung zu erzielen suchten und auch erzielten. Diese kleinen Dosen werden bis zur Krisis, also im allgemeinen 3—4 Tage, eventuell natürlich länger gegeben. Diese Art der Dosierung hat den weiteren Vorteil, dass wir bei einem Durchschnittskörpergewicht unserer Javanen von 40 kg! bei 2 g pro die niemals eine Amblyopie gesehen haben. Es hängt der Eintritt einer Amblyopie scheinbar von ganz bestimmten Resorptions- oder Abbau-Bedingungen ab, wie mir Spülungsversuche, die ich mit Aethylhydrocuprein und Chininlösung bei Dysenterikern von Appendicostomien aus gemacht, gezeigt haben. Ich habe hier bereits nach einer einmaligen Spülung von 1 g Chinin : 500 ccm Aqua bzw. 0,75 g Aethylhydrocuprein : 500 ccm Aqua 3 Tage dauernde hochgradige Amblyopien erlebt, während zahlreiche intravenöse und subcutane Injectionen von Chinin, Hydrochinin und Aethylhydrocuprein in gleicher Dosis niemals eine solche erzeugten. Eine Erklärung hierfür steht aus. Vielleicht spielen bestimmte organotrope Eigenschaften, die durch eine chemische Umsetzung des Präparats je nach dem Applicationsort erst erworben werden, eine Rolle.

Die obengenannte Dosierung kann durch Beigabe von Serum in ihrer Wirkung verstärkt werden. Eine Ueberschreitung der toxischen Dosis wird so vermieden. Es ist dies für die Einführung des Aethylhydrocupreins eine Lebensbedingung, da bei erhöhter Dosis Amblyopie eintritt und diese eine allgemeine Einführung eben ausschliesst. Combination mit hochwertigem Immunserum soll in weiteren Versuchen noch erprobt werden. Wichtig ist, dass die Therapie möglichst früh einsetzt, nur dann ist auch die günstige, frühe, definitive Krisis zu erreichen, aber auch bei Einsetzen der Therapie am 3. oder 4. Krankheitstag glauben wir noch eine Einwirkung gesehen zu haben.

Fassen wir das Resultat in kurzen Worten zusammen, so ergibt sich der Schluss:

Aethylhydrocuprein zeigt auch bei der menschlichen Pneumonie eine unverkennbare heilende Wirkung, es wird Sache weiterer Beobachtungen sein, vor allem die Combinationstherapie mit Heilserum noch genauer zu formulieren.

Petoemboekan, 1. Sept. 1913.



XXI.

Aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Neukölln
(Direktor: Prof. Dr. Jürgens).

Ueber die Ursachen der Nitritvergiftung durch Bismutum subnitricum.

Von

Dr. med. **J. Zadek**,
Assistenzarzt.

So altbekannt das Magisterium Bismuti auch sein mag und so häufig es auch von jeher Anwendung gefunden hat und täglich erfährt: geklärt ist die Frage schädlicher oder gar tödlicher Wirkung keineswegs, insbesondere gibt es für den kritischen Beobachter keine befriedigende Deutung für die Art der Bedingungen und näheren Umstände, unter deren Einfluss das Präparat so verderbliche Folgen nach sich ziehen kann. Um so wichtiger erschien mir — angeregt durch die Beobachtung eines hierher gehörenden Falles — eine Klärung des schwierigen Problems, da meiner Ueberzeugung nach ein so häufig verordnetes und im Handverkauf erhältliches, allgemein verbreitetes Mittel der grössten Beachtung bedarf, wenn es toxische Wirkungen zu entfalten vermag, deren Stärke den Grundsatz des verständigen Therapeuten: „nihil nocere" in merkwürdigem Licht erscheinen lässt.

Will man nun den Ursachen schädlicher Einflüsse bei inneren Gaben von Bismutum subnitricum nachgehen, kann man die toxischen Wirkungen bei äusserlicher Anwendung des Mittels nicht übergehen, wobei die Frage nach etwaigen Beziehungen beider zueinander secundärer Natur ist. Diese äussere Vergiftung ist schon lange, besonders Chirurgen, bekannt gewesen; sie kommt bei der Verwendung des Präparates zu Verbänden und Umschlägen bei Wunden, Verbrennungen (Wismutbrandbinde!), geschwürigen Processen, ferner auch nach Injectionen von Wismutpasta besonders bei Tuberculose, zustande, beruht auf der Resorption von Wismut, ist also ihrem Wesen nach eine Metallvergiftung. Dementsprechend sind die Symptome und der meist günstige Verlauf ähnlich denen verwandter Metalle, vor allem des Quecksilbers: Centrale Krämpfe, Entzündung der Ausscheidungsorgane: Nephritis haemorrhagica, Stomatitis ulcerosa mit grauschwarzer Verfärbung, herrührend von der Bildung von Schwefelwismut, Colitis ulcerosa mit derselben Tingierung gleicher Aetiologie, Diarrhöen, Pigmentierungen usw. Zwar haben noch u. a. Schuler (1) 1895 und v. Bardeleben (2) 1892 jegliche Gefahr der Intoxication bei der Wundbehandlung mit Bismutum subnitricum — v. Bardeleben spricht von 10 bis 20 g — bestritten, und ferner sollen



nach Mühlig (3) die Angaben aus der älteren Literatur über Wismutmetallvergiftungen von Pott, Odier, Traill, Werneck usw. auf Verunreinigung mit Blei und Arsen zurückzuführen sein. Jedoch liegen eine ganze Reihe von guten Beobachtungen vor, wonach es nach äusserer Anwendung mittlerer Mengen einwandfreier Präparate zu mehr oder minder schweren Intoxicationen gekommen ist. Ich nenne nur Mühlig (3), der das angewandte Präparat auf Arsen und Blei von anderer Seite untersuchen liess, ohne solche Verunreinigungen zu finden, ferner Gaucher (4) (4 Fälle), Kocher (5) (6 Fälle), Dreesmann (6), Petersen (7), Dalché (8), Stefanowitsch (9), Lebedeff (10), Meyer (11), Dalché und Villejean (12), Langhans (13), Riedel (14), Israël (15), Steinfeld und Meyer (16), die ausdrücklich angeben, dass bei der Intoxication das Freiwerden von Salpetersäure keine Rolle spiele; aus der jüngsten Literatur endlich: L. M. Warfield (17) und H. Pape (18). Im grossen und ganzen handelt es sich bei diesen Beschreibungen um ähnliche Krankheitsbilder mit demselben oben kurz skizzierten Symptomencomplex; fast stets unter günstigem Ausgang.

Demgegenüber sind innerliche Vergiftungen von Bismutum subnitricum, nach Symptomen und Verlauf von den äusseren Metallvergiftungen völlig verschieden, viel seltener geblieben und erst in neuerer Zeit bekannt geworden, nachdem Rieder 1906 grössere Dosen von Magisterium Bismuti (50 g) zu Röntgenzwecken empfohlen hatte. So lesen wir bei v. Jacksch (19) und Liebreich und Langaard (20), „dass bei Verwendung unlöslicher (Bi)salze in Dosen von 8—10 g, ja 30 g keine Vergiftung eingetreten ist“, und „dass das unlösliche Bismutum subnitricum, innerlich genommen, unschädlich ist“; ebenso bei Böhm (21): „Vergiftungen sind nach internem Gebrauch auch grosser Dosen kaum beobachtet.“ Um so mehr Aufsehen mussten die bald nach der Anwendung der Wismutmahlzeit aufgetretenen Intoxicationen erregen. Die Symptome bestanden dabei in schwerem Collaps wenige Stunden nach der Verabreichung, dann folgten Cyanose, Atemnot, bisweilen Krämpfe und Exitus unter irreparabler Atemlähmung. Am auffallendsten war dabei der rasche Eintritt und die Schwere der Intoxication, die jeder Behandlung trotzte, dann der rapide letale Ausgang, im Gegensatz zu dem mehr protrahierten günstigen Verlauf der äusseren Vergiftung; dazu kam das Fehlen jeglicher Anzeichen einer Wismutmetallintoxication.

Unter entsprechender Würdigung dieses abweichenden Verhaltens wurde dann auch bald in typischen Fällen als Ursache eine Nitritvergiftung, also eine Säurevergiftung mit nachfolgender, offenbar rasch einsetzender und das ganze Blutsystem beherrschender Methämoglobinämie festgestellt. So hat E. Meyer (22) einen Fall von Nitritvergiftung mit letalem Ausgang veröffentlicht, wobei der Patient drei Stunden nach der Darreichung der Wismutmahlzeit (50 g) ganz acut unter schwerem Collaps zugrunde ging. Bei der Section konnte im Darm Nitrit nachgewiesen werden, das Blut zeigte die charakteristische braune Farbe und den spektroskopischen Streifen des Methämoglobins. Zeichen einer Wismutmetallvergiftung fehlten. Ebenso Bennecke und Hoffmann (23). Hierher gehören weiterhin die Fälle, in denen nach rectalen Einläufen von Bismutum

subnitricum — ebenfalls zu Röntgenzwecken — Vergiftungen unter Nitrit- und Methämoglobinbildung mit tödlichem Ausgang eingetreten sind, wie sie Hildebrand (24) und Böhme (25) beschrieben haben. Dieser konnte ausserdem im Blut und in der Pericardflüssigkeit salpetrige Säure direct nachweisen. Wenn auch Rautenberg (26) bei seinem Fall von Methämoglobinämie nach Einlauf von 50 g Bismutum subnitricum mit Sesamöl geneigt ist, die Ursache der Intoxication dem Oel zuzuschreiben, erscheint heute die Deutung als typische Nitritvergiftung ex Wismut bei weitem wahrscheinlicher. Nach Böhme (25) sind schliesslich die früheren Beobachtungen Rautenbergs sowie die von Wordan, Sailer, Pancoast und Davis (27) — Bismutum subnitricum per os zu Durchleuchtungszwecken — als reine Nitritvergiftungen aufzufassen.

Ob nun beide Arten von Intoxicationen nach Anwendung von Bismutum subnitricum, an sich principiell verschieden, derartig differenciert werden können, dass die Wismutmetallvergiftung ausschliesslich nach äusserer Anwendung, die Säure- d. h. Nitritvergiftung nur nach interner Verabreichung des Mittels eintritt, ist noch nicht genügend geklärt. Soviel scheint festzustehen, dass Nitritbildung nach äusserlicher Anwendung nicht beobachtet wurde und ist das auch einleuchtend gegenüber den für eine Reduction viel günstiger liegenden Resorptionsverhältnissen im Magendarmcanal. Dagegen bleibt die Frage offen, ob auch Wismutmetallintoxicationen nach interner Verabreichung — also vom Magendarmtractus aus — möglich sind.

Hans Meyer (28) hat gezeigt, dass Wismutsalze von normalen Verdauungswegen nicht aufgenommen werden, wohl aber nach vorheriger Anätzung (Krotonöl), wo „es dann im Blut und den Organen nachweisbar und durch den Darm und die Nieren wieder ausgeschieden wird". Binz (29) glaubt, dass durch grosse Mengen Salzsäure im Magen dieser durch Wismut angeätzt werden kann, so dass grössere Mengen zur Resorption kommen. Aus der Literatur, die für diese Frage in Betracht kommt, möchte ich die Patientin von Cohn (30) erwähnen, die nach geringen Bismutum subnitricum-Gaben ($4 \times 0{,}3$ g pro die längere Zeit hindurch) nach einigen Tagen deutliche Zeichen einer Metallintoxication bot mit Verfärbung der Lippen und des Zahnfleisches usw. Ebenso das Kind von A. Prior (31), das (irrtümlicherweise) innerhalb von 36 Stunden 10 g Bismutum subnitricum erhielt und mit schwerer Vergiftung unter ähnlichen Symptomen erkrankte.

Dagegen vertreten gerade die neueren Beobachter [Groedel (32) und Böhme (25)] die Anschauung, dass bei stomachaler Einverleibung keine Wismutmetallvergiftungen zu fürchten sind, indem nur bei äusserlicher Anwendung des Mittels auf grosser Wundfläche die Möglichkeit zur Abspaltung und Resorption des Wismuts gegeben ist.

Mir scheint jedenfalls heute soviel festzustehen, dass, mögen auch vereinzelte Wismutmetallintoxicationen nach interner Verabreichung erfolgt sein, wir eine ganz bestimmte Vergiftung ausschliesslich nach per os oder rectal verabreichten Bismutum subnitricum-Dosen kennen, die unter dem Bilde der Nitritintoxication mit Methämoglobinämie verlaufend keine gemeinsamen Züge mit

der äusseren Metallintoxication aufweist. Ganz besonders wichtig erscheint mir dieser principielle Unterschied mit Rücksicht auf den Ausgang, der bei der typischen Nitritvergiftung letal ist, während die äussere Metallvergiftung zwar protrahiert, aber doch ausnahmslos günstig verläuft.

Wie steht es nun aber mit der Pathogenese der Nitritintoxication? Zunächst muss man daran festhalten, dass sie erst seit Einführung der Riederschen Mahlzeit — vornehmlich bei Kindern — eine Rolle spielt, mit anderen Worten: Die Menge des verabreichten Magisterium Bismuti scheint von ausschlaggebender Bedeutung zu sein. Ob dem wirklich so ist, ob allein rein quantitative Verhältnisse für das Zustandekommen der Säureintoxication in Betracht zu ziehen sind, erscheint sehr fraglich, so bequem es auch auf den ersten Blick auf Grund der in der Literatur niedergelegten Beobachtungen ist. Schon 1899 hat Lewin (33) sich offenbar bei der „Dosenfrage" mit hierher gehörenden Fällen beschäftigt; er verzeichnet die Tatsache, dass ein Patient in 80 Tagen 1600 g Bismutum subnitricum erhielt „und doch nicht starb", während ein anderer, der 7,5 g innerlich bekam, acut zugrunde ging! In der neueren Literatur, seitdem man die Nitritvergiftung als solche erkannt hat, ist die „Dosenfrage" bemerkenswerterweise kaum berührt werden; man spricht allgemein von „grösseren" oder „grossen" Gaben. Nur Groedel (32) — der auch Lewin citiert — meint nebenbei, dass die Giftwirkung nicht von der Grösse der Dosis abhängig zu sein scheint.

Wenn dem also nicht so ist, könnten für eine Nitritbildung im Magendarmcanal nur ganz besondere Verhältnisse in Betracht kommen. Denn wie es auf der einen Seite a priori einleuchtend ist, dass es zur Nitritbildung und nachfolgender Methämoglobinämie nicht so grosser Mengen von Magisterium Bismuti bedarf [cf. Böhme (25)], wie sie in der Wismutmahlzeit und im Einlauf verabreicht werden, ist fernerhin diese typische Vergiftung ein unter derartig schweren, alarmierenden Symptomen stehender, irreparabler, acut letal endender Vorgang, dass die Möglichkeit ausgeschlossen erscheint, es könnten öfter Nitritintoxicationen nach geringeren Gaben von Bismutum subnitricum, wie sie tagtäglich allenthalben Anwendung finden, übersehen worden sein. Da weiterhin die überwiegende Anzahl von Riederschen Mahlzeiten zu Röntgenzwecken ohne irgendwelche Störungen gegeben, andererseits vereinzelte Fälle von tödlichen Vergiftungen nach geringeren inneren Gaben bekannt geworden sind, die zwar damals nur zum Teil als Nitritintoxicationen aufgefasst wurden, aber zweifellos sämtlich hierhergehören, folgt schon aus allen diesen theoretischen Erörterungen, dass die Grösse der Wismutdosis allein keineswegs für die in Rede stehende Vergiftung verantwortlich gemacht werden kann, sondern nur insofern, als die unter dem Einfluss ganz besonderer Verhältnisse und Bedingungen stehende Möglichkeit der rein qualitativen Nitritbildung durch die Menge des verabreichten Bismutum subnitricum eine Steigerung erfahren kann.

Mit der Frage, welcher Art nun wohl diese für eine Spaltung und Reduction des Magisterium Bismuti in Betracht kommenden Besonderheiten sind, hat sich Böhme (25) beschäftigt; im Anschluss an einen



beobachteten Fall von Nitritvergiftung mit Methämoglobinämie, bei dem es sogar gelungen war, die salpetrige Säure im Blut und in der Pericardflüssigkeit nachzuweisen und unter Berücksichtigung eines kurz vorher beschriebenen — oben erwähnten — Falles von Bennecke und Hoffmann (23), bei dem zunächst die die Spaltung und Reduction auslösende Ursache der mit dem Wismutbrei zusammen gereichten Buttermilch zugeschrieben worden war, ist Böhme zu experimentellen Untersuchungen übergegangen. Auf Grund zahlreicher Reagensglas- und Tierversuche kommt er zu Ergebnissen bezüglich der Nitritintoxication, die sich dahin zusammenfassen lassen, dass bei interner Darreichung „grosser" Mengen Bismutum subnitricum beim Menschen durch die Bildung und Resorption von salpetriger Säure Vergiftungen hervorgerufen werden „können", die unter dem Bilde der Methämoglobinämie verlaufen, ohne dass dabei etwa eine Resorption von Wismutmetall eine Rolle spiele. Diese Entstehung von salpetriger Säure aus Bismutum subnitricum, die nach Böhme offenbar durch bakterielle Einwirkung im Magendarmcanal zustande kommt, kann im Reagensglas durch Zusatz von Bakterienreinculturen oder von Fäcesaufschwemmung leicht nachgewiesen werden; sie tritt in den genannten Versuchen besonders leicht bei Einwirkung von Kinderkot auf und lässt sich auch — wenn auch nur schwer und nach gewissen Proceduren (cf. Böhme) — im Tierexperiment nachweisen.

So verdienstvoll nun auch diese Versuche von Böhme zweifellos sind (war er doch der erste, der der Frage der Möglichkeit einer Bildung und Resorption von salpetrigen Säuren überhaupt experimentell näher trat), über das eigentliche, ursächliche Wesen der Nitritvergiftung, d. h. über ihre Entstehungsbedingungen, können seine Ergebnisse nichts Sicheres sagen. Wenn Böhme gefunden hat, dass Kinderfäceswismutaufschwemmungen besonders leicht Nitrit bildeten, stimmt das gut mit der Tatsache überein, dass die Intoxikation in vivo vornehmlich bei Kindern vorgekommen ist. Dass Nitrate leicht durch Bakterien zu Nitriten reduciert werden, ist bekannt und durch Maassen (34) 1901 zusammenfassend gezeigt worden, indem die Mehrzahl der Bakterien aus Salpeter salpetrige Säure zu bilden imstande sind usw. Wenn man die Reduction also als durch die Bakterienflora des Magendarmcanals bedingt annehmen will, bedeutet das letzten Endes nur eine Verschiebung der Frage nach der Entstehungsursache der Nitritbildung, nämlich von welchen Bedingungen oder Einflüssen denn die Einwirkung der Bakterien auf das Bismutum subnitricum mit der Notwendigkeit der Entstehung von salpetriger Säure abhängig ist. Natürlicherweise hat auch Böhme diese Seite zu beleuchten versucht: er konnte gewisse Momente, die auf den ersten Blick verantwortlich erschienen, ausschliessen; so stellte er fest, dass die Qualität der Nahrung — wenigstens in den Fällen, in denen er Wismutfäcesaufschwemmungen untersuchte — ohne jeden Einfluss auf das Resultat der Nitritbildung war. Ebenso ergaben sich bei den verschiedensten Bakterienarten diesbezüglich irgendwie auffallenden Differenzen, wenngleich Böhme die Möglichkeit in Erwägung zieht, es könnte die jeweilige Bakterienflora des Magendarmcanals von Einfluss sein. Da er selbst angibt, dass



die Nitritbildung in denjenigen Stuhlwismutmischungen, deren Reaction alkalisch war, ebenso prompt eintrat wie in den häufigeren Fällen, wo sie sauer war, scheint mir daraus schon hervorzugehen, dass chemisch differente Verhältnisse im Verdauungstractus, speciell im Magensaft, wohl kaum den fraglichen Process irgendwie beeinflussen können; dafür sprechen auch die Versuche an Katzen, bei denen erst dann Nitrit nachzuweisen war, wenn eine Kinderfäceswismutaufschwemmung direct in eine abgebundene Dünndarmschlinge eingenäht wurde, wobei wohl die rasche Resorptionsmöglichkeit eines acut eingebrachten Depots an günstiger Stelle eine grössere Rolle spielt als die Umgehung des Magens an sich. Am auffälligsten jedoch und zu den tatsächlich beim Menschen beobachteten tödlichen Vergiftungen in einem gewissen Gegensatz stehend, erscheint der Umstand, dass bei den Tierversuchen von Böhme wohl eine Nitritbildung in den Fäces (und auch vereinzelt im Blut), aber kein tödlichet Ausgang unter dem klinischen Bilde der beim Menschen beobachteten Nitritintoxicationen mit Methämoglobinämie gesehen wurde. Böhme selbst hält es für möglich, dass die verabreichten Dosen dazu zu gering waren, und es ist jedenfalls — gerade mit Rücksicht auf die uns hier interessierende „Dosenfrage" — wichtig, festzustellen, dass der Autor beim Endergebnis seiner Versuche und Beobachtungen nur von der Möglichkeit der Bildung und Resorption von salpetriger Säure bei interner Darreichung „grösserer" Mengen von Bismutum subnitricum spricht; es würde sich also auch hiernach letzthin in der Hauptsache um quantitative, nicht principielle Verhältnisse handeln.

Ich wende mich nun zur Beschreibung eines Falles von Nitritvergiftung nach Bismutum subnitricum und gebe zunächst einen Auszug aus der Krankheitsgeschichte:

Wilhelm R., 60 Jahre alt, Productenhändler, aufgenommen am 15. 9. 13, klagt seit über einem Jahre über Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit, Widerwillen gegen Fleisch und Saucen, unregelmässiges Erbrechen, besonders nach Aerger, Abmagerung, Schwäche, Herzbeklemmung usw. Status: Mässig kräftiger Mann, dem Aussehen nach jünger als seine Jahre. Fühlbare Atherosklerose der Temporalis und Brachialis, allgemeine Schwäche, Zittern beim Stehen. Cor.: Leichte Arhythmie. Pulmones.: Mässiges Emphysem. Abdomen: Weich in den unteren Partien, im Epigastrium allgemeines Resistenzgefühl, Leber etwas vergrössert mit stumpfem Rand. Magengegend frei von besonderer Resistenz und Druckschmerz, Magensaft nach Ewaldschem Probefrühstück: 120 ccm, gut chymificiert, Lackmus sauer, freie Salzsäure (Congo, Günzburg) negativ, Salzsäuredeficit 17,5, Gesamtacidität 13, Milchsäure negativ, Sanguis negativ. Stuhl bei fleischfreier Kost sanguishaltig. Urin frei. Nervensystem o. B. Temperatur, Puls normal. Diagnose: Atherosklerose, Carcinoma ventriculi et hepatis. Therapie: Fleischfreie blande Brei-Diät, etwas Mixtura Pepsini (es wurde keine Salzsäure gegeben!).

Nachdem am Tage vorher Diarrhöen eingetreten waren, erhielt der Patient am 22. 9. früh 6 Uhr nüchtern zwecks Röntgendurchleuchtung 250 g Griesbrei mit 50 g Bismutum subnitricum (es wird seit Jahren stets Bismutum carbonicum zu Röntgenzwecken verwendet; versehentlich wurde in diesem Falle Bismutum subnitricum verabfolgt). Er nahm nichts weiter zu sich und sollte um 12 Uhr, also nach 6 Stunden, durchleuchtet werden. Während der Vormittagsvisite fühlte Patient sich ganz wohl, erst kurz vor 12 Uhr fiel der Schwester das bleiche Aussehen des Patienten auf; er warf sich unruhig im Bett umher, klagte

über Uebelkeit und Atemnot, wurde dann bald blass-cyanotisch; kein Erbrechen. Atmung unregelmässig, schwacher Puls, irregulär. Blässe dauernd zunehmend. Magen und Darm wurden mit je 20 Liter Wasser gespült, Excitantien (Campher, künstliche Atmung). 12 Uhr Bewusstlosigkeit, irreguläre Herztätigkeit, kleiner, fadenförmiger Puls, Collaps. Ohne wieder zum Bewusstsein gelangt zu sein, tritt um 1 Uhr der Exitus unter den Zeichen tiefsten Collapses ein.

Die Section (Prosektor Dr. Ehlers) ergab unter Bestätigung der klinischen Diagnose einer diffusen Atherosklerose Folgendes:

Jejunumschleimhaut etwas geschwollen, fleckweise gerötet, mit schwärzlichen Streifen; Inhalt schleimig-grünlich, auch schwarz gefärbt. Im Ileum die Schleimhaut ebenfalls ödematös, blass, mit zahlreichen hirsekorngrossen Follikeln, gelegentlich unregelmässig geformten grünlichen, z. T. schwärzlichen Flocken und Streifen. Inhalt wie beim Jejunum, ausserdem schwärzliche Körnchen. Duodenum enthält Speisebrei, graugrünlich, stark angefüllt. Dickdarmschleimhaut durchweg ödematös, reichlich geschwollene Follikel und ganz vereinzelte grauschwärzliche Flecken und Streifen, in den Falten etwas Schleim, der schwärzlich-grünliche Körnchen enthält. Inhalt wässrig, graugrünlich mit spärlich schwärzlichen Körnchen. Rectalschleimhaut blass. Magenschleimhaut leicht diffus gerötet. Am Pylorus vom Magen auf das Duodenum übergreifend ein ringförmiges und schalenförmiges Carcinom, das die Magenwand vollständig durchsetzt hat und auf die regionären Lymphdrüsen übergegangen ist. Diese sind in knollige, hühnereigrosse Tumoren verwandelt, die auf dem Schnitt markig aussehen. Die retroperitonealen und die portalen Lymphdrüsen sind ebenso verändert. Im Magen selbst wenig graugrünlicher Inhalt mit einzelnen schwärzlichen Körnchen. Das Pankreas ist an der Aussenseite des Carcinoms fest angeheftet, das Carcinom hat auf den Kopf übergegriffen, Schwanz frei. Leber vergrössert, überragt den Rippenbogen um 4 Querfinger, von Carcinomknoten durchsetzt. Gehirn, Herz, Lunge, die übrigen Abdominalorgane zeigen nichts Bemerkenswertes oder Pathologisches. Das im übrigen dunkle braunrote Blut wurde nicht untersucht.

Nachdem schon dieses Ergebnis der Section in Zusammenhang mit dem klinischen Geschehnis eine Nitritvergiftung als sehr wahrscheinlich annehmen liess, wurde der Inhalt des Magens und der verschiedenen Darmabschnitte mikroskopisch und chemisch untersucht. Die Reaction des Magen- und Darminhalts war sauer. Er enthielt weder freie Salzsäure noch Milchsäure oder andere abnorme saure Produkte (keine niederen Fettsäuren); Sarcine, Hefebakterien waren kaum vorhanden. Wismut[1]) liess sich im ganzen Darmkanal deutlich nachweisen, im Magen nur in Spuren. Nitrit[2]) wurde im Magen- und Dickdarminhalt nirgends gefunden, dagegen einwandfrei in allen Teilen des Dünndarms (je eine Portion aus Duodenum, Jejunum, Ileum wurde unter-

1) Nachweis: Etwas Magen- bzw. Darminhalt wird in einem Rundkolben mit Salzsäure und Kaliumchlorat versetzt, erwärmt, bis nach Zerstörung der organischen Substanz die Flüssigkeit ganz hell erscheint; man gibt dreimal Wasser hinzu, dampft auf ein kleines Volumen ein, fällt durch Einleiten von Schwefelwasserstoff Wismutsulfid als weissen Niederschlag. Dieser wird, abfiltriert, in ein wenig concentrierter Salzsäure gelöst. Diese Lösung zeigt dann bei starker Verdünnung mit Wasser die Eigentümlichkeit, sich zu trüben, infolge von Bildung von Wismutoxychlorid.

2) Nachweis: Vermischung des Darminhalts mit der fünf- bis zehnfachen Menge Wasser, verreiben, filtrieren, Filtrat mit dem Lunge schen Reagens (Sulfanilsäure mit α-Naphthylamin oder γ-Phenylendiamin in verdünnter Essigsäure oder Schwefelsäure) versetzen: Bei Anwesenheit von salpetriger Säure Rotfärbung.



sucht), während Salpetersäure[1]) im Magen und Dünndarm fehlte, aber im Dickdarm nachweisbar war.

Auf Grund dieser Befunde kann es trotz fehlenden Nachweises der Methämoglobinämie nicht zweifelhaft sein, dass wir es hier mit einem typischen Fall von Nitritvergiftung nach interner Darreichung von Bismutum subnitricum zu tun haben, wobei die Intoxication und Resorption der Hauptsache nach offenbar im Dünndarm vor sich gegangen ist.

Sucht man der Entstehungsursache der Bildung von salpetriger Säure in diesem Falle nachzugehen, so ist zunächst ihr Fehlen im Mageninhalt eine weitere Stütze für die Annahme, dass Magensaftverhältnisse keine Rolle für den in Rede stehenden Prozess spielen können, zumal da sowohl freie Salzsäure wie pathologische saure Substanzen allenthalben fehlten; per os war Salzsäure nicht gereicht worden noch irgend etwas, das die Spaltung und Reduction zu erklären vermöchte. Abnorme Stagnationsverhältnisse oder übermässige Chymusmengen waren nicht vorhanden, besondere Bakterienarten wurden auf den ausgesäten Platten nicht gefunden, indem das Bacterium coli überwucherte. Es lag vielleicht nahe, das Carcinom als auslösende Ursache verantwortlich zu machen: Irgendwelche sicheren Anhaltspunkte dafür haben wir nicht, zumal da es keine Stenose verursacht hatte und bei der Section keine nennenswerten Secretionsmengen (Krebsmilch) gefunden wurden, die etwa für die Reduction in Betracht kämen: überdies spricht gegen eine solche Annahme auch das Nichtvorhandensein des Nitrit im Magen selber, während seine Hauptmasse gerade im unteren Dünndarm gefunden wurde. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass der Magen und Dickdarm ante exitum mit Wasser gespült und also von dem Inhalt zum grössten Teil befreit worden waren. Da jedoch — wie oben gezeigt — im Mageninhalt deutliche Wismutmengen nachgewiesen wurden, ist das Fehlen der salpetrigen Säure besonders auffallend.

Nach diesem bezüglich der Entstehungsursache der Nitritbildung negativen Ergebnis ging ich an eine systematische Prüfung der ganzen Frage der Säurevergiftung nach Bismutum subnitricum. Unter Zugrundelegung der oben kurz skizzierten Versuche Böhmes suchte ich diese zu erweitern, indem besonderer Wert darauf gelegt wurde, möglichst reichhaltiges und morphologisch, chemisch und biologisch verschiedenartiges Material zu verwenden und vor allem Faeces, Urin usw. von den Patienten auf Nitritbildung zu untersuchen, die therapiae oder experimenti causa kleinere Dosen von Bismutum subnitricum erhalten hatten: Die Resultate dieser Prüfungen lassen sich aus folgender Tabelle leicht entnehmen.

---

1) Nachweis neben salpetriger Säure schwierig: Man muss letztere erst zerstören durch Kochen des Darminhalts mit Ammoniak bzw. Ammoniumsulfat. Ist Nitrat vorhanden, so zerfällt dasselbe in elementaren Stickstoff beim Kochen. Die abgekühlte Lösung gibt dann, mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure angesäuert und filtriert, folgende Reactionen bei Anwesenheit von HNO_3:

a) Nach Zusatz von einigen Tropfen einer Lösung von 0,1 g Diphenylamin in 1 Liter concentrierter H_2SO_4: Blaufärbung;

b) Nach Zusatz von Brucin in concentrierter H_2SO_4: Rotfärbung, unten mehr gelb.



	Material und Herkunft	Beschaffenheit und specielle Umstände	Reaction
Fäces	von Magendarmgesunden	a) dickbreiiger normaler Stuhl nach gemischter Kost	1 × sauer, 2 × alkal.
		b) dünnbreiiger resp. flüssiger Stuhl bei vorübergehendem Durchfall	2 × sauer, 3 × alkal.
		c) bei fleischfreier Diät (nach 3 Tagen)	alkalisch
		d) bei dauernder vegetabilischer Diät	do.
		e) bei Obstipation	do.
	von Magencarcinomkranken	a) mit Obstipation	sauer
		b) ohne Obstipation	do.
	von Leichen	a) Dünndarminhalt Magendarmgesunder	alkalisch
		b) „ Magencarcinomkranker	do.
		c) Dickdarminhalt Magendarmgesunder	neutral
		d) „ Magencarcinomkranker	sauer
	von Kindern	a) normaler Stuhl Magendarm- und Stoffwechselgesunder	neutral
		b) dyspeptischer (grüner) Stuhl	sauer
		c) dünnflüssiger Stuhl	1 × alkal., 2 × sauer
		d) bei dauernd vegetabilischer Diät	alkalisch
		e) nach Gaben von 1 g Bism. subnitr. bei normalen Kindern (10jähr.)	do.
		f) „ „ „ 1 g „ „ „ dyspept. „	sauer
	von Patienten, die kleinere Dosen (6—15 g pro die) Bismut. subnitric. erhalten hatten	a) normaler Stuhl Magendarmgesunder	alkalisch
		b) dünnflüssiger Stuhl bei vorübergehender Diarrhoe	sauer
		c) bei Tbc. intestini (dauernde tägliche Gaben von ca. 10 g)	2 × sauer, 1 × alkal.
		d) bei fleischfreier Diät (nach 3 Tagen)	alkalisch
		e) bei dauernd vegetabilischer Diät	neutral
		f) bei chronischer Obstipation	alkalisch
		g) nach einmalig. Gabe v. 11,5 g nitrithaltig. Bism. subnitr., norm. Stuhl	sauer
	von Kaninchen u. Meerschweinchen („K." und „M.")	a) bei normaler Fütterung: normaler Stuhl	neutral
		b) nach einmaliger Gabe von 10 g Bism. subnitr.	do.
		c) „ täglich. Verfütterung v. ca. 10 g Bism. (nach 3 Tagen)	do.
		d) „ „ „ „ „ 10 g Bism. mit Kinderfäces	schwach sauer
		e) „ einmaliger „ „ „ 30 g Bism. subnitr.	neutral
		f) „ „ „ „ „ 10 g nitrithaltigem Bism.	schwach sauer
		g) „ „ „ „ „ 10 g nitrithaltig. Bi. m. Kinderfäces	do.
Mageninhalt	von Magendarmgesunden	a) ohne Zusatz	sauer
		b) nach Einnahme von 5 g Bism. subnitr. (3/4 Std.)	do.
	bei gutartiger Stenose	a) ohne Zusatz	do.
		b) nach Einnahme von 5 g Bism. subnitr. (3/4 Std.)	do.
	von Magencarcinomkranken	a) ohne Zusatz	do.
		b) nach Einnahme von 5 g Bism. subnitr. (nach 3/4 Std.)	do.
	von Leichen	a) Magendarmgesunder	do.
		b) bei Magencarcinom	do.
		1. mit Stenose (Stauung)	do.
		2. ohne Stenose	do.
	bei fehlender freier Salzsäure	a) nach Zusatz von 5 g Bism. subnitr. (nach 3/4 Std.)	do.
	bei Hyperacidität	b) ohne Zusatz	do.
	im Erbrochenen	a) bei Carcinomkranken mit Stenose	do.
		b) bei Hysterie	do.
		c) bei Urämie	do.
		d) bei einfacher Hyperacidität	do.

[1]) d. h. Aufbewahrung im Brutschrank bei 37^{0} C. — [2]) d. h. in einem Falle positive Reaktion,



Verhalten der Nitritreaction im Filtrat der wässerigen Aufschwemmung:							Nitrit im Urin
Ohne Zusatz		Nach Zusatz von 1 g Bismutum subnitricum zu ca. 10 g				Nach Zusatz v. 1 g nitrithaltigem Bismutum zu ca. 10 g	
Sofort	Nach 12 Std.[1])	Sofort	Nach 12 Std.[1])	Nach 24 Std.[1])	Nach 48 Std.[1])		
—	—	—	—	1 mal +, 2 mal —	1 mal +, 2 mal —	2 mal +	— } öfters nicht geprüft
—	—	—	1 mal +, 4 mal — [2])	3 „ +, 2 „ —	3 „ +, 2 „ —	4 „ +	—
—	—	—	—	1 „ +, 2 „ —	1 „ +, 2 „ —	1 „ +	—
—	—	—	1 mal +, 2 mal —	1 „ +, 2 „ —	1 „ +, 2 „ —	1 „ +	—
—	—	—	1 „ +, 3 „ —	1 „ +, 3 „ —	1 „ +, 3 „ —	1 „ +	—
—	—	—	—	—	—	+	—
—	—	—	—	+	+	+	—
—	—	—	—	+	+	+	—
—	—	—	+	+	+	+	—
—	—	—	—	—	—	+	—
—	—	—	—	—	+	+	—
—	—	—	3 mal +, 1 mal —	3 mal +, 1 mal —	3 mal +, 1 mal —	4 mal +	nicht geprüft
—	—	1 mal +, 4 „ —	5 „ +	5 „ +	5 „ +	5 „ +	do.
—	—	—	2 mal +, 1 mal —	2 mal +, 1 mal —	2 mal +, 1 mal —	3 „ +	do.
—	—	—	1 „ —	1 „ —	1 „ —	1 „ +	do.
—	—	—	2 „ +	2 „ +	2 „ +	2 „ +	do.
1 mal +, 2 „ —	2 mal +, 1 „ —	2 mal +, 1 „ —	2 mal +, 1 mal —	3 „ +	3 „ +	3 „ +	—
—	—	—	—	1 mal +, 2 mal —	1 mal +, 2 mal —	3 „ +	nicht geprüft
—	—	—	1 mal +, 3 mal —	1 „ +, 3 „ —	2 „ +, 2 „ —	4 „ +	do.
—	—	—	2 „ +, 1 „ —	2 „ +, 1 „ —	2 „ +, 1 „ —	2 „ +	—
—	—	—	—	—	—	+	nicht geprüft
—	—	—	—	—	—	+	do.
—	—	—	—	—	—	+	do.
+	+	+	+	+	+	+	—
—	—	—	—	—	—	+	nicht geprüft
—	—	—	—	—	—	+	do.
—	—	—	—	M +, K —	M +, K —	+ (K+M)	do.
—	—	—	—	M +, K —	M +, K +	+ (K + M)	do.
—	—	—	—	—	—	—	do.
+ (K+M)	+	+	+	+	+	+	—
+ (K+M)	+	+	+	+	+	+	—
—	—	—	—	—	—	+	nicht geprüft
—	—	—	—	—	—	+	do.
—	—	—	—	—	—	+	—
—	—	—	—	—	—	+	—
—	—	—	—	—	+	+	nicht geprüft
—	—	—	—	—	—	+	do.
—	—	—	—	+	+	nicht geprüft	do.
—	—	—	—	—	—	do.	do.
—	—	—	—	—	+	do.	do.
—	—	—	—	—	—	do.	do.
—	—	—	—	—	—	do.	do.
—	—	—	—	—	+	do.	do.
—	—	—	+	+	+	do.	do.
—	—	—	—	—	—	do.	do.
—	—	—	—	+	+	do.	do.
—	—	—	—	—	—	do.	do.

in vier anderen Fällen negativ.

	Material und Herkunft	Beschaffenheit und specielle Umstände	Reaction
	im Sputum	a) bei Bronchitis	neutral
		b) bei Asthma	do.
		c) bei Tbc. pulmonum	do.
Urin	von Stoffwechsel-gesunden	a) bei gewöhnlicher Kost	sauer
		b) nach Gaben von 5 g Bism. subnitr.	do.
	von Leichen	a) Stoffwechselgesunder	do.
		b) bei Cystitis und Pyelitis	alkalisch
		c) bei Diabetes (Coma)	sauer
		d) bei Magencarcinomkranken	do.
	bei Cystitis	a) ohne Zusatz	do.
		b) nach Gaben von ca. 5 g Bism. subnitr.	alkalisch
Bakterien + Fäces in Bouillon	Bact. coli	a) Reinkulturen	—
		b) aus normalem Stuhlgang gezüchtet	—
		c) aus norm. Stuhlgang gezüchtet von Pat., die 10 g Bi. subn. bekamen	—
	Bact. typhi	Reinkultur	—
	Bakteriengemische (Saprophyten)	—	—

Die einzelnen Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich mit Rücksicht auf die uns interessierenden Fragen dahin erläutern: Secrete und Excrete des menschlichen und tierischen Organismus zeigen, frisch geprüft, keine freie salpetrige Säure [unter Zugrundelegung der Untersuchung mit dem Lungeschen Reagens (cf. oben)]; dagegen besitzen sie die Fähigkeit der Nitritbildung, d. h. für unsere Fälle, aus Bismutum subnitricum die Säure zu reducieren unter begünstigenden Umständen, die vor allem in der längeren Einwirkung fäulnisbegünstigender Momente zu suchen sind. Dies wurde daraus geschlossen, dass die zeitliche Einwirkung des Magisterium Bismuti, im besonderen auf die Verdauungssäfte von ausschlaggebender Bedeutung ist, während weder qualitativ durchaus differente Nahrungszufuhr, noch besondere krankhafte Zustände im organischen oder chemisch-biologischen Getriebe von irgendwelchem specifischem Einfluss auf den fraglichen Process sind. Wenn bei der Untersuchung des Sputums, insbesondere bei Verwendung eines solchen mit Tuberkelbacillen und Toxinen, ferner beim cystitischen Urin die Nitritbildung besonders rasch und intensiv auftrat, beweist das nur wieder, dass derartige Reductionsmittel, wie das leicht faulende Sputum, besonders geeignet sind; dasselbe folgt auch aus der Tatsache der raschen Nitritbildung bei Verwendung von Saprophyten im Gegensatz zu der langsam eintretenden Reduction bei offenbar geringere Fäulnistendenz aufweisenden anderen Bakterienculturen. Es zeigten sich — besonders auch öfters in den einzelnen Versuchsfällen derselben Reihe — manchmal kleine Verschiedenheiten, für die ich keine genaue Erklärung geben kann: principiell gemeinsam, durchgreifend in allen Versuchen und



Verhalten der Nitritreaction im Filtrat der wässerigen Aufschwemmung:							Nitrit im Urin
Ohne Zusatz		Nach Zusatz von 1 g Bismutum subnitricum zu ca. 10 g				Nach Zusatz v. 1 g nitrithaltigem Bismutum zu ca. 10 g	
Sofort	Nach 12 Std.[1]	Sofort	Nach 12 Std.[1]	Nach 24 Std.[1]	Nach 48 Std.[1]		
—	—	—	—	+	+	nicht geprüft	nicht geprüft
—	—	—	—	+	+	do.	do.
—	1 mal +, 3 „ —	1 mal +, 3 „ —	4 mal +	+	+	do.	do.
—	—	—	—	1 mal +, 4 mal —	1 mal +, 4 mal —	nicht geprüft	—
—	—	—	—	—	—	do.	—
	—	—	—	+	—	do.	—
—	—	—	2 mal +	2 mal +	2 mal +	do.	—
—	—	—	—	—	—	do.	—
—	—	—	—	—	+	do.	—
—	—	—	2 mal +	2 mal +	2 „ +	do.	—
—	—	—	2 „ +	2 „ +	2 mal +	do.	—
—	—	—	—	+	+	nicht geprüft	—
—	—	—	—	—	+?	do.	—
—	—	—	2 mal +, 1 mal —	2 mal +, 1 mal —	3 mal +	do.	—
--	—	—	—	—	—	do.	—
—	—	+?	+	+	+	do.	—

konstant allein ergab sich nur die Tatsache der Möglichkeit der Nitritbildung aus Bismutum subnitricum unter fäulnisbegünstigenden Momenten; dass diese im Reagensglas bei der Prüfung der einzelnen Substanzen in der Hauptsache von der zeitlichen Einwirkung allein abhängig ist, erscheint ebenso klar wie das aus unseren Versuchen hervorgehende Factum, dass für die Pathogenese der menschlichen Nitritvergiftungen neben abnormen Säuren-, Gärungs- oder andersartigen Fäulnisprocessen[1]) auch Stauungs- oder Retentions- und Stenoseverhältnisse — also in letzter Hinsicht zeitlich fördernde und be-

1) Streng genommen hat man sich zu erinnern, dass diese Vorgänge im allgemeinen derart differenciert werden müssen, dass das eigentliche „Faulen" (= Abbau des Eiweisses zu teilweise übelriechenden [Skatol, Indol, Amine] Producten der aromatischen und Fettreihe basischer und saurer Natur wie auch zu Gasen) dem Eiweiss der Darmsecrete, das „Gären" den Kohlehydraten (= Spaltung zu Fettsäuren [Milchsäuregärung, Buttersäuregärung] und Kohlensäure), das „Ranzen" den Fetten (= Bildung von niederen, durch eigentümlichen Geruch ausgezeichneten Fettsäuren [Buttersäure und andere Fettsäuren]) zukommt. Bei Fäulnis resultiert alkalische, bei Ranzen und Gärung saure Reaction. Da sich jedoch in diesbezüglichen Versuchen (Prüfung auf Nitrit mit ‚faulem' Fleisch, ‚vergorener' Milch, ‚ranziger' Butter usw.), die der Kürze halber hier keine nähere Erläuterung gefunden haben, keine nennenswerten Unterschiede ergaben, da ferner die Reaction des Materials zu unseren und auch schon Böhmes Versuchen keinen Einfluss auf die Reduction zu salpetriger Säure erkennen liess, überdies die genannten Erscheinungen wohl meist Hand in Hand gehen, kann man wohl diese einzelnen Begriffe — wie wohl sonst auch — für unsere Frage in den umfassenden Ausdruck der Fäulnisvorgänge verallgemeinern.

schleunigende Fäulnisvorgänge verantwortlich zu machen sind; in diesem Sinne also können auch organische Erkrankungen, vornehmlich im Magendarmkanal, oder chemisch differente, abnorme Säfteverhältnisse im menschlichen und tierischen Organismus ihr Teil an der Säurevergiftung haben, indem die genannten Veränderungen die Fäulnis und damit die durch jene vornehmlich bedingte Reduction positiv beeinflussen.

Das und nichts anderes ergab sich auch aus meinen Versuchen mit den Kinderfäces, bezüglich derer schon Böhme eine besonders leichte Nitritbildung nachgewiesen hatte. Bei uns trat diese Erscheinung dann deutlich rascher und intensiver ein, wenn diarrhoische und dyspeptische Stühle zur Verwendung gelangten, d. h. mit Bismutum subnitricum versetzt wurden — oder, anders gesagt, wenn pathologische, den kindlichen Organismus so sehr in Mitleidenschaft ziehende Fäulnis- und Gärungsprocesse vorhanden waren. Hierbei treten zeitliche Verhältnisse mehr in den Hintergrund, weil eben meist die genannten krankhaften Vorgänge einen dauernden Zustand abnormer Gärung und Fäulnis darstellen, wobei die Reduction rasch einzutreten vermag. Dieselben Gesichtspunkte sind massgebend für die Erscheinung, dass wir nach kleinen Gaben Bismuti subnitrici ausschliesslich bei Kindern mit Dyspepsie im frisch entleerten Stuhl öfters Nitrit finden, dagegen niemals in den Fäces anderer Kinder oder Erwachsener, auch nicht diarrhoischen.

Ist es nun einfach so, dass die Nitritbildung bei diesen von graduellen, quantitativen Momenten abhängig ist und inwieweit hängt mit dieser Frage der Eintritt der Methämoglobinämie zusammen? Wir haben niemals beim Erwachsenen nach Gaben bis zu 15 g pro die — auch unter begünstigenden Fäulnisvorgängen und organischen krankhaften Zuständen im Magendarmcanal — Nitrit im Stuhl gefunden; grössere Dosen (etwa 50 g) zu geben, konnte ich mich nicht entschliessen. Andererseits war durch unsere Versuche gezeigt worden, dass der kindliche Organismus im dyspeptischen Säurezustand sehr wohl aus Magisterium Bismuti Nitrit bildete, aber nicht unter Methämoglobinämie daran zugrunde ging; dasselbe Verhalten wiesen aber auch die Tiere, die grosse Dosen (50—75 g) verfüttert bekommen hatten: ebenso wie bei Böhme fand man im Stuhl öfters salpetrige Säure, aber keine Methämoglobinämie, die Tiere blieben munter, gingen nicht zugrunde; auch jene nicht, die mit nitrithaltigen Fäces dyspeptischer Kinder verfüttert waren. Und wenn Groedel (32) angenommen hat, dass die Nitritintoxication nur bei Kindern überhaupt beobachtet würde, so trifft dies nicht zu: der Fall von E. Meyer (22) und der unsrige sprechen dagegen. Letzten Endes haben wir eben nur unter bestimmten Bedingungen eine Erklärung für die Nitritbildung, nicht aber für die Methämoglobinämie und den letalen Ausgang, wie beides in den beobachteten typischen Nitritvergiftungen beim Menschen zum Ausdruck kommt.

So sehr wir also immer mehr auf Grund des Vorausgeschickten principiellen Verhältnissen und Vorbedingungen für das Zustandekommen der Säureintoxication eine ausschlaggebende Rolle zubilligen müssen: hier bleibt eine Lücke. Auf der einen Seite die bisher bekannt gewordenen foudroyant verlaufenden Nitritvergiftungen mit Methämoglobinämie und



Exitus, auf der anderen die Unmöglichkeit, experimentell Nitrit mit Methämoglobinämie bei Tieren und Menschen, selbst in pathologischen Magendarmverhältnissen zu erzeugen. Selbst wenn man der Grösse der Dosis neben besonderen begünstigenden Fäulnisprocessen eine Bedeutung beimessen will (die nach dem oben Ausgeführten sicherlich nicht allzusehr ins Gewicht fallen dürften) und besonders in Anbetracht der Ueberlegung, dass bei den zahllosen grossen Gaben von Bismutum subnitricum zu Röntgenzwecken — sicherlich überwiegend bei pathologischem Verdauungstractus — der Procentsatz der beobachteten Intoxicationen auch relativ sehr gering ist, bleibt der rapide Eintritt und Verlauf der tatsächlich gesehenen Nitritvergiftungen unaufgeklärt und hat die ganze bisherige Lösung des Problems trotz der zahlreichen Versuche etwas Unbefriedigendes.

Alle diese Ueberlegungen und Erwägungen brachten mich — gewissermassen mit Notwendigkeit und per exclusionem — darauf, die Aufmerksamkeit dem Präparat selbst zuzuwenden. Da es sich hier nur um die Lösung der Frage nach der Herkunft des gebildeten Nitrits handelte, also nur besondere etwaige nitritbegünstigende Momente in Betracht kamen, erübrigte sich eine Untersuchung und Feststellung etwaiger Verunreinigangen des Präparates mit Arsen oder Blei, wie sie eventuell bei der Wismutmetallintoxication eine Rolle spielen. Während im deutschen Arzneibuch derartige Beimengungen als möglich betrachtet und eine specielle Prüfung darauf eingehend beschrieben und gefordert wird, findet sich dort nirgends eine Angabe bezüglich der Möglichkeit einer reductionsbegünstigenden Componente im Präparate selbst. Auffallend jedoch ist, dass im deutschen Arzneibuch dem Gehalt des Magisterium Bismuti an Wismutoxyd und dementsprechend an Wismut selbst eine Schwankungsbreite eingeräumt wird (79—72 pCt. Wismutoxyd = 70,8—73,5 Wismut), wie sie unter ähnlichen Umständen sonst nicht üblich ist.

Jedenfalls ging ich nunmehr daran, Bismutum subnitricum-Präparate verschiedenster Herkunft direct auf salpetrige Säure zu untersuchen unter Zugrundelegung derselben Reaction mit dem Lungeschen Reagens, wie es früher Verwendung gefunden hat; ausserdem dieselbe Probe nach einmaligem Aufkochen des Präparates mit Salzsäure. Ich prüfte zunächst die Mengen der einzelnen Stationen unseres Krankenhauses, wie sie von der eigenen Apotheke geliefert, seit mehr oder weniger längerer Zeit in Standgefässen im Arzneischrank aufbewahrt werden. Das Ergebnis von über ein Dutzend Untersuchungen war ein absolut negatives. Niemals zeigte sich, auch nach Kochen mit Salzsäure, Rotfärbung. Leider war mir gerade das Präparat, das seinerzeit bei dem oben beschriebenen Fall zur Verwendung gekommen war, nicht mehr zugänglich; wie schon erwähnt, wird bei uns nach wie vor nur Bismutum carbonicum zu Röntgenzwecken verabreicht.

Da ich mit der Prüfung der zwölf auf den Stationen vorhandenen Mengen nur die von einer Apotheke stammenden Präparate mit stets gleicher Bezugsquelle untersucht hatte, unterwarf ich zwanzig weitere in Berliner Apotheken und Droguerien in den verschiedensten Teilen der Stadt aufgekauften Präparate derselben Reaction: Ich war nun nicht



wenig überrascht, als ich bei einer, der Reihenfolge nach neunten, in einem Drogengeschäft erhaltenen Menge von Magisterium Bismuti eine deutlich positive Nitritreaction erhielt. Auch andere Nitritproben fielen sämtlich positiv aus, das Präparat wies ausserdem bei näherer Prüfung einen deutlich stechenden Geruch nach salpetriger Säure auf, kurzum, es konnte kein Zweifel mehr an der Richtigkeit des Gefundenen walten.

Natürlicherweise nahm ich nun die Versuche mit diesem nitrithaltigen Präparat wieder auf. Wenn auch begreiflicherweise von der Darreichung beim Menschen absolut Abstand genommen werden musste, blieben doch vor allem neben den bekannten Prüfungen die Tierexperimente. Aus äusseren Gründen habe ich das Ergebnis auch dieser Versuche vorweggenommen: die Resultate befinden sich unter der vorletzten Rubrik der oben verzeichneten Tabelle. Bedauerlicherweise konnte nur eine beschränkte Zahl der früheren Ausführungen wiederholt werden, da mir nur eine kleinere Menge von Material zur Verfügung stand; die zweite von derselben Drogerie bezogene Probe von Bismutum subnitricum wies bezeichnenderweise keine salpetrige Säure auf; es konnte mir keine Gewissheit darüber gegeben werden, ob die mir zuerst verabfolgte Menge der örtlichen und zeitlichen Herkunft nach mit der zweiten identisch war; wir dürfen jedoch ohne Zweifel annehmen, dass dem nicht so ist.

Zieht man das Facit aus den mit diesem nitrithaltigen Präparat angestellten Beobachtungsresultaten mit besonderem Hinblick auf jene mit (wie nachträglich zur Sicherheit eigens — auch nach vorherigem Kochen mit Salzsäure — festgestellt wurde) nitritfreiem Bismutum subnitricum angestellten, so ergibt sich zunächst, dass mit solchem Material versetzte Mengen von Fäces usw. ausnahmslos bald Nitrit zeigten. Bei diesem an sich selbstverständlichen Ergebnis ist nur bemerkenswert, dass zur Erzielung positiver Resultate quantitativ sehr geringe Mengen Pulver gegenüber grossen Versuchssubstraten genommen zu werden brauchten.

Von Interesse sind weiterhin die Tierversuche. Wohl zeigte sich hier ausnahmslos nach Verabreichung von nitrithaltigem Wismut in den frisch entleerten Fäces positive Nitritreaction, jedoch trat weder Methämoglobinämie noch überhaupt eine irgendwie merkliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens ein. Nicht unwichtig war die Beobachtung, dass die Tiere — es gelangte ein Meerschweinchen und ein Kaninchen zur Verwendung — dieses mit Milch vermengte Präparat trotz Hungers nicht spontan frassen, sondern künstlich gefüttert werden mussten, während sie das nitritfreie Bismutum subnitricum anstandslos genommen hatten. Auch trotz hoher Dosen und selbst nach Verfüttern einer Mischung von dyspeptischen Kinderfäces mit nitrithaltigem Wismut trat keine Methämoglobinämie mit Exitus ein. Nach dem oben Ausgeführten unterliegt es für mich keinem Zweifel, dass diese Erscheinungen aus dem Grunde nicht eintraten, weil bei den gesunden Tieren kein abnormer Fäulniszustand im Magendarmcanal bestand, wie er nach unseren Untersuchungen die toxische Wirkung der Nitritbildung wesentlich beeinflusst. Auch dieses Ergebnis bildet eine weitere Stütze für die An-



nahme, dass quantitative Verhältnisse allein für die in Rede stehende Intoxication nicht verantwortlich zu machen sind.

Letzten Endes musste es für die Lösung unserer Fragen ganz besonders wichtig erscheinen, wie sich, analog den früheren Versuchen mit nitritfreiem Wismut, der menschliche Organismus nach internen Gaben von Salpetrige-Säure-haltigem Magisterium Bismuti verhielt. Mit grösseren Dosen durfte man unmöglich experimentieren und auch für kleinere konnte ich mich nur zu einem Versuch am eigenen Körper entschliessen. Während ich nach Einnahme von 10 g nitritfreien Präparates bei gemischter Kost — in Uebereinstimmung mit den früheren Ergebnissen — in den Fäces keine salpetrige Säure feststellen konnte, gelang mir dies sofort, nachdem ich den Rest des mir zur Verfügung stehenden Materials von nitrithaltigem Bismutum subnitricum (es waren genau 11,5 g) nüchtern genommen hatte. Im Urin dagegen waren nur neben Spuren von Wismut Nitrate, keine Nitrite zu finden. Dabei traten keine irgendwie nennenswerten Störungen des Allgemeinbefindens auf, schon in der nächsten Stuhlportion war die Nitritreaction negativ. Zu der eigenen Anwendung im krankhaften, irgendwie Fäulnis begünstigenden Magendarmzustand, wie er sicherlich für eine Resorption des Nitrits mit Methämoglobinämie und allgemein toxischer Wirkung mit verantwortlich zu machen ist, bot sich mir leider keine Gelegenheit.

Wichtig und principiell von Bedeutung ist jedoch diese gefundene Tatsache gegenüber der auch von anderer Seite geäusserten Annahme (Böhme), dass wohl öfters Nitrit aus Bismutum subnitricum gebildet, aber wieder oxydiert und durch Darm und Nieren ausgeschieden würde. An und für sich hatte diese Hypothese nicht viel Wahrscheinliches, da — gerade unter pathologischen Processen — die reducierende Eigenschaft der Bakterien viel zu gross ist gegenüber oxydierenden Einflüssen solcher oder etwa anderer Substrate; das Ergebnis unseres Versuches sprach auch direct dagegen, indem das eingeführte Nitrit glatt wieder ausgeschieden wurde.

Ob nun tatsächlich in den bisher beobachteten Fällen von Nitritvergiftung mit Methämoglobinämie und tödlichem Ausgang, sowie in dem unsrigen, nitrithaltiges Magisterium Bismuti zur Verwendung gelangte, kann ich naturgemäss nicht entscheiden. Gegenüber dem relativ seltenen Vorkommnis einer Nitritvergiftung bei so zahllosen gut vertragenen Wismutmahlzeiten und der so überaus häufigen Anwendung des Mittels überhaupt, gewinnt diese Annahme viel an Wahrscheinlichkeit; und auch in unserem Falle ist es durchaus nicht unmöglich, weil gerade das hier zur Verwendung gekommene Präparat nachgewiesenermassen längere Zeit unbenutzt auf der Station aufbewahrt worden war. Theoretisch einleuchtend ist es vielleicht, wenn man überhaupt der Beimengung von freier salpetriger Säure zum Präparat keine so einschlägige Bedeutung beimessen will, indem der — wenigstens gesunde — Organismus damit, wie auch mit dem gebildeten Nitrit fertig wird; zugegeben, dass dem so sein mag: meiner Ansicht nach erübrigt sich diese Erörterung, da das praktische Durchprobieren ergeben hat, dass unter mindestens 21 ganz verschiedenen



Präparaten nur in einem Nitrit nachweisbar war, dessen Vorkommen im Bismutum subnitricum also sicherlich ebenso wie die Nitritintoxicationen zu Seltenheiten gehören.

Alle schon bekannten und neu gefundenen Tatsachen zusammengenommen, gelangen wir zu der Anschauung, dass für die Pathogenese der typischen Nitritintoxication mit Methämoglobinämie und Exitus nach internen Gaben von Bismutum subnitricum nicht allein etwa quantitative Verhältnisse angeschuldigt werden können, wenn auch — in Analogie mit anderen toxischen Wirkungen — grössere Dosen zweifellos auch hier den Vorgang unterstützen und beschleunigen können. Von principieller, ausschlaggebender Bedeutung sind aber stets jeweilig pathologische Fäulnis begünstigende Einflüsse im Magendarmkanal, die die Nitritresorption mit ihren Folgeerscheinungen fördern, und schliesslich die Beschaffenheit des zur Verwendung gekommenen Präparates. Nur wenn diese beiden Momente vorhanden sind, kommt es — vielleicht unter Mitwirkung grösserer Mengen — zur typischen Nitritvergiftung, indem nitrithaltiges Wismut unter dem begünstigenden Einfluss ebengenannter Fäulnisprozesse Gelegenheit zur rapiden Entfaltung der Intoxication hat und den tödlichen Ausgang herbeiführt.

Pathologische Magendarmprocesse lassen sich ex post in den genauer beobachteten Fällen stets aus den Krankengeschichten bzw. Sectionsprotokollen nachweisen: In dem Fall von E. Meyer (22) handelte es sich um eine Strictur im Dünndarm, bei Bennecke und Hoffmann (23) um gleichzeitige Darreichung von Buttermilch (Fäulnis!), in unserem Falle um kurz vorher aufgetretene, besonders vermerkte Diarrhoen usw.; und wenn auch in allen diesen Fällen der Nachweis, dass nitrithaltiges Wismut verabreicht wurde, nicht vorliegt, so müssen wir das nach dem Gesagten ohne weiteres annehmen und haben nur damit eine einleuchtende Erklärung für die sonst rätselhaft erscheinende Tatsache, dass so zahlreiche grosse Wismutgaben auch bei pathologischen Magendarmvorgängen ohne Reaction verlaufen sind; das stimmt nur mit dem offenbar seltenen Vorkommnis einer Nitritvergiftung gut überein.

Ich bin mir wohl bewusst und möchte es an dieser Stelle noch betonen, dass es in pharmaceutischen und Apothekerkreisen wohl — wenn auch, wie ich mich überzeugt habe, nicht durchgehend — bekannt ist, dass das Bismutum subnitricum nach längerem Aufbewahren Nitrit enthalten kann. Nachträglich habe ich diese Auskünfte erhalten[1]), d. h. nachdem ich auf Grund der Analysen und Beobachtungen zu der Untersuchung des Präparates selbst übergegangen war in der Annahme, dass in ihm selbst ein wesentlicher Factor zu dem Auftreten der tödlichen Nitritvergiftung zu suchen sei. Dann konnte ich auch in der Literatur zwei diesbezügliche Angaben finden, nämlich bei Herzog und Hammer (35) und bei Anselmino und Gilg (36); diese schreiben: „Bisweilen nimmt das Präparat im Verlaufe der Aufbewahrung einen deutlichen Geruch von salpetriger Säure an. Man muss alsdann das

1) Herr Dr. Rewald (Berlin) war so liebenswürdig, mir dahingehende Aufklärung zu geben, wofür ihm an dieser Stelle bestens gedankt sei.



basische Wismutnitrat, in dünner Schicht ausgebreitet, bei lauer Wärme austrocknen". Ob die Autoren diese Tatsache zu den von ihnen auch angeführten Nitritvergiftungen nach Einnahme des Präparates in Beziehung setzen, geht aus ihrer Schilderung nicht hervor. Jedoch haben sich die beiden Letztgenannten ebenfalls mit dem schwankenden Wismutoxyd- bzw. Wismutgehalt beschäftigt.

Da jedoch die Tatsache des Vorkommens nitrithaltigen Wismuts in der medicinischen Literatur und in ärztlichen Kreisen meines Wissens unbekannt ist, jedenfalls in den Erörterungen zu den beobachteten Nitritvergiftungen keine Rolle gespielt hat, glaubte ich, bei der Bedeutung, die das Magisterium Bismuti in allgemein therapeutischer Hinsicht geniesst, besonders darauf hinweisen zu müssen. Wohl ist man dazu übergegangen, das Präparat in grossen Dosen zu Röntgenzwecken allgemein wohl nicht mehr zu verwenden; es erscheint auch kaum angebracht, die so lange geübte Darreichung kleinerer Dosen zu therapeutischen Zwecken allgemein als Kunstfehler zu betrachten, bloss weil vielleicht einmal nitrithaltiges Wismut unterlaufen könnte; immerhin unterbleibt wohl seine Darreichung besser bei Kindern überhaupt und bei Erwachsenen mit Verdacht auf schwerere pathologische Magendarmstörungen.

Dagegen scheint mir der Vorschlag nicht zu weit gegangen zu sein, ein Mittel, das unter besonderen Bedingungen manchmal eine oder gar mehrere an sich schwer schädigende Substanzen aufweisen kann, vom Handverkauf völlig auszuschliessen. Bisher kann es in jeder beliebigen Menge von jedermann ohne weiteres erstanden werden, und es ist in diesem Sinne vielleicht nicht nur als ein Zufall anzusehen, wenn auf meiner Suche nach „verdorbenem" Bismutum subnitricum gerade eine „Droguerie" in der zweifelhaft erscheinenden Lage war, mir damit dienen zu können.

Literaturverzeichnis.

1) Schuler, Leith. Lancet. 1895. Vol. 2. p. 770.
2) v. Bardeleben, Ziegler. Cit. nach Centralbl. f. Chir. 1897. Bd. 24. S. 928.
3) F. Mühlig, Ueber Wismutvergiftung. Münchener med. Wochenschr. 1901. Nr. 15.
4) Gaucher, Therapeut. Monatshefte. 1896. S. 37.
5) Kocher, Volkmannhefte. 1882. Nr. 224. (Chir. 12.) S. 1917.
6) Dreesmann, Ueber Wismutintoxicationen. Berliner klin. Wochenschr. 1901. Nr. 36.
7) Petersen, Deutsche med. Wochenschr. 1883. Nr. 25. S. 367.
8) Dalché, Annales d'Hyg. publ. T. 16. Nr. 10 und Virchow-Hirsch Jahresb.
9) Stefanowitsch, Cannstadts Jahrb. d. ges. Med. Bd. 169. H. 1.
10) Lebedeff, Ebenda.
11) Meyer, Dissert. Würzburg 1883.
12) Dalché und Villejean, Bull. de Thés. 1888. Nr. 15 u. 30.
13) Langhans, Zeitschr. f. Chir. Bd. 22. S. 575.
14) Riedel, Centralbl. f. Chir. 1883.
15) Israël, Ebenda. (Diskussion.)
16) Steinfeld und Meyer, Arch. f. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20. H. 1 u. 2.
17) L. M. Warfield, Bismut. poisoning. American. Journ. of the med. sc. 1912. Vol. 144. p. 647.



18) Hans Pape, Ueber einen Fall von acuter Wismutvergiftung von der Bauchhöhle aus. Inaug.-Dissert. Jena 1912.
19) v. Jacksch, Die Vergiftungen. 1. Bd. v. Nothnagels specieller Pathol. u. Therapie.
20) Liebreich und Langaard, Compendium der Arzneiverordnung. S. 118.
21) Böhm, Lehrbuch der allgemeinen und speciellen Arzneiverordnungslehre. 1903. 3. Aufl.
22) E. Meyer, Vergiftung durch Bismutum subnitricum und sein Ersatz durch Bismutum carbonicum. Therapeut. Monatshefte. 1908. S. 388.
23) Bennecke und W. Hoffmann, Fall von Wismutvergiftung. Aerztl. Verein Marburg. 26. 2. 1906. Münchener med. Wochenschr. 1906. Nr. 19.
24) Hildebrand, Ueber die Methoden, durch Einbringen schattengebender Substanzen usw. Fortschritte auf d. Gebiet d. Röntgen-Strahlen. Bd. 11. H. 2.
25) Böhme, Ueber Nitritvergiftung nach interner Darreichung von Bismutum subnitricum. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1907. Bd. 57.
26) Rautenberg, Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 43.
27) Wordan, Sailer, Pancoast und Davis, cit. nach University of Penna Med. Bull. August 1906.
28) Hans Meyer, Arch. f. experim. Pathol. Bd. 20. S. 40.
29) Binz, cit. nach Mühlig (3).
30) M. Cohn, Kurze Mitteilung zur innerlichen Verabreichung von Bismutum subnitricum. Therapeut. Monatshefte. 1896. S. 466.
31) Ad. Prior, Ein Fall von Wismutintoxication bei interner Darreichung von Magisterium Bismuti. Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 39.
32) M. Groedel, Ueber die Zulässigkeit der Verabreichung grosser Wismutdosen. Wiener klin. Rundschau. 1908. Nr. 17.
33) Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Berlin 1899.
34) Maassen, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt. 1901. Bd. 18.
35) Herzog und Hammer, Chemische und physikalische Prüfungsmethoden des Arzneibuchs. S. 101.
36) Anselmino und Gilg, Commentar zum deutschen Arzneibuch. 1910. 5. Ausg. S. 299.



XXII.

Aus dem Obuchow-Männerkrankenhause zu St. Petersburg
(Chefarzt: Geh.-Rat A. A. Netschajeff).

Ueber die Salvarsantherapie der Syphilis des Nervensystems.

Von

Dr. G. Iwaschenzoff,
Assistenzarzt.

(Mit 16 Abbildungen im Text.)

Die weitaus grösste Mehrzahl der Affectionen des Nervensystems steht in ätiologischem Zusammenhang mit der Syphilis.

Die Syphilis ist die einzige Krankheit, gegen welche die Menschen seit jeher mit specifischen Mitteln bewaffnet sind.

Aus diesen beiden Thesen müsste sich, hätte man denken dürfen, eine dritte ergeben, welche die Macht des Neurologen als Therapeuten verkündete. In Wirklichkeit aber müssen wir, ohne die therapeutische Bedeutung des Quecksilbers und des Jods für eine relativ geringe Gruppe von sozusagen manifester Syphilis des Nervensystems beeinträchtigen zu wollen, gewissenhaft anerkennen, dass die Neuropathologie bis auf den heutigen Tag ein Gebiet bleibt, auf dem der Arzt grosse Befriedigung bei der Diagnose der Krankheit, zugleich aber grosse Enttäuschung bei den Versuchen, dieselben zu beseitigen, erfährt. Diese Lage hat unter den Aerzten zweierlei Art von Verhalten gegenüber dem Angebot von verschiedenen neuen Mitteln geschaffen, die direct oder indirect auf die Behandlung der Nervenaffectionen gerichtet sind: während die skeptisch veranlagten Aerzte a priori und vollständig alles, teilweise vielleicht auch Nützliches, verwerfen, waren die optimistisch veranlagten Aerzte, die unter allen Umständen einen Erfolg erzielen wollten, geneigt, auch Präparaten Bedeutung beizumessen, die eigentlich indifferent waren. Wenn wir an die Bedeutung der Suggestion denken würden, die in den Fragen der Therapie im allgemeinen und in der Therapie der Nervenkrankheiten insbesondere eine so wichtige Rolle spielt, so würden wir die Hartnäckigkeit der verschiedenen Ueberzeugungen leicht begreifen, welche durch die persönlichen Beobachtungen ihrer Vertreter unterstützt werden.

Nach allem Gesagten ist es verständlich, welche Aufregung das Auftauchen des Salvarsans hat hervorrufen müssen, und in welchem abnormen Milieu seine klinische Prüfung hat stattfinden müssen. Die Verkündung der Liquidation der Tabes und der progressiven Paralyse ging Hand in Hand mit vollständiger Verneinung der Nützlichkeit des Präparats, vielleicht sogar schon vor der Anwendung desselben.



2—3 Monate nach dem Auftauchen des Präparats konnte man fast die gesamte medicinische Welt in Anhänger und Gegner desselben einteilen.

Während die ersteren in dem Bestreben, ihre Hoffnungen zu verwirklichen, bereit waren, jede Remission der Krankheit als Heilung anzusehen und vorwärts stürmten, ohne sich umzublicken, waren die Gegner bestrebt, vor allem ihren aprioristischen Skepticismus zu rechtfertigen und richteten ihre ganze Aufmerksamkeit auf Complicationen. Die seit den ersten Tagen nach dem Erscheinen des Präparats einlaufenden zahlreichen Mitteilungen haben in bezug auf die Frage der Heilkraft desselben keine Aufklärung gegeben und eine solche zu geben auch nicht vermocht. Die günstigen Mitteilungen büssten ihre Bedeutung ein, sobald man an die kurze Dauer der Beobachtungen dachte. Die ungünstigen Mitteilungen, denen hauptsächlich die Beschreibung von allen möglichen Complicationen zugrunde lag, gaben sich am häufigsten keine Mühe, sich über die Ursachen der Complicationen zu orientieren. Man musste abwarten in der Hoffnung, dass die Zeit Aufklärung über die Angelegenheit bringen wird.

Stehen aber nicht auch jetzt nach 4 Jahren zahlreiche Aerzte auf derselben Stelle, und hegen sie nicht dasselbe Bedenken? Wie konnte auch Aufklärung in bezug auf die Frage der Heilkraft des Salvarsans dasjenige quantitativ reiche, aber verschiedenartige, systemlose Material geben, welches der Aufmerksamkeit der Collegen von zahlreichen Autoren unterbreitet wurde, wobei fast jeder derselben eifersüchtig seine Dosierung (um 0,1 mehr oder weniger), seine Technik, die sich häufig lediglich durch die Form des Gefässes oder der Nadel unterschied, und seine Indicationen hütete? In welchem Masse die Stimmen überzeugend sind, die vor dem Präparat, welches nach der Meinung einzelner Autoren die Bezeichnung „mörderische Droge“ verdient, warnen, so muss man, was das Material betrifft, folgendes anerkennen. Wenn die reichliche Anzahl der Beobachtungen bis zu einem gewissen Grade einen günstigen Factor bildet, so stellt die Verschiedenartigkeit derselben in bezug auf die Dosierung, Anwendungsmethoden, die Auswahl des Materials, wiederum einen Factor dar, der, wenn er auch nicht jede Bedeutung der Reichlichkeit beseitigt, den Sinn derselben stark ändert. Die schlechte Seite dieser Verschiedenartigkeit, welche in demselben Masse das Resultat des Suchens der Wahrheit wie auch der Eigenliebe der einzelnen Autoren ist, liegt in den mit den einzelnen ungeeigneten Methoden verknüpften Complicationen. Die vorteilhafte Seite liegt darin, dass man nach dem Schwanken der Anzahl der Complicationen je nach den Anwendungsmethoden über die Unschädlichkeit des Präparats als solchen urteilen kann.

Wenn wir uns nun der bestehenden Kritik des Präparats zuwenden, so müssen wir zur Entschuldigung ihrer Voreingenommenheit an alles erinnern, was eingangs gesagt ist. Wären nicht diese schrecklichen Enttäuschungen bei der Behandlung der Syphilis und besonders bei der Parasyphilis des Nervensystems vorhanden gewesen, welche dem Auftauchen des Präparats vorangegangen waren, so wäre die Kritik objectiver gewesen. Sie hätte nicht das Präparat dessen beschuldigt, dass es das



nicht leiste, was a priori unmöglich war. Sie hätte die Eigenschaften des Präparats und die Resultate der einen oder der anderen Anwendungsmethode auseinander gehalten; sie hätte nicht die einzelnen Fälle, in denen Misserfolge bzw. Complicationen zu verzeichnen waren, verallgemeinert; sie hätte einerseits vor den Fällen, die zu Hoffnungen berechtigten, nicht die Augen geschlossen und hätte andererseits nicht von erreichter Heilung dort gesprochen, wo es sich um Beobachtungen von kurzer Dauer handelte, wenn auch der Erfolg an und für sich sehr bedeutend war. Die Kritik hätte sich nicht verwandelt in eine hartnäckige, halb verächtliche Nichtanerkennung seitens der Mehrzahl der Aerzte, die keine eigene Erfahrung hatten, in erbitterte Ausfälle der Personen, die Misserfolg hatten, aber auch nicht in die bisweilen unmässige Anpreisung seitens der Personen, die Gelegenheit hatten, sich von dem bedeutenden Wert des Präparats zu überzeugen.

Nun fragt es sich: Sind wir berechtigt anzunehmen, dass die vier verflossenen Jahre uns keine Aufklärung gebracht haben?

Nein, dies ist nicht der Fall. Wenn wir alle Uebertreibungen in bezug auf Einzelheiten, die Voreingenommenheit und die Eilfertigkeit der Beobachtungen und Schlussfolgerungen abstreifen, so müssen wir zwei Grundsätze in den Vordergrund stellen, die sich deutlich bemerkbar gemacht haben: erstens die Wirksamkeit des Präparats wurde mehrmals von verschiedenen Autoren bei verschiedenen Untersuchungsmethoden und bei verschiedener Dosierung beobachtet. Dieser Umstand spricht dafür, dass ein gewisser Heilwert dem Präparat als solchem zukommt, und dass wir, wenn wir zweckmässige Indicationen, Dosierung und Anwendungsmethoden für das Präparat haben würden, unbedingt zu guten Resultaten gelangen würden; zweitens im Gegensatz zu dem, wenn auch bisweilen unbedeutenden und unbeständigen, aber doch wahrnehmbaren Heilwert des Präparats, der allen möglichen Dosierungen und Anwendungsmethoden desselben gemeinsam ist, liegt die Mehrzahl der mit der Anwendung des Präparats verknüpften Complicationen, und zwar der schwersten, am häufigsten in einzelnen Punkten der Beobachtungen, und muss infolgedessen ganz bestimmt auf die einzelnen Anwendungsmethoden, auf die unrichtige Auswahl des Materials und auf die übermässige Dosierung zurückgeführt werden.

Wir würden also, wenn wir eine zweckmässige Dosierung ausarbeiten, dieselbe individualisieren und eine richtige Einführungsmethode anwenden würden, unbedingt zur Anerkennung der Ungefährlichkeit des Präparats gelangen.

Die Gesamtmasse der Beobachtungen über das Präparat hat somit seinen Heilwert und seine Unschädlichkeit dokumentiert. Sie hat es einstweilen nur in allgemeinen Zügen getan, ohne ein die Frage erschöpfendes Material geliefert zu haben. Das muss man anerkennen; man darf sich darüber nicht wundern, auch nicht darüber ungehalten sein. Eine vierjährige Frist ist an und für sich natürlich nicht ausreichend, um über die Wirkung irgend eines Präparats auf so langwierige und irreguläre Affektionen wie Syphilis und „Parasyphilis“ des Nervensystems eine genaue Aufklärung geben zu können. Das Quecksilber wird schon

während einer unvergleichlich längeren Zeit geprüft, und doch gibt es bis auf den heutigen Tag Anhänger und Gegner der Quecksilberbehandlung. Auch war die Prüfung des Salvarsans mit der Ausarbeitung neuer und complicierter Anwendungsmethoden verknüpft. Das Präparat selbst bot seiner Wesenheit nach etwas Neues, was aber nur nach bestimmten Richtungen hin im Laboratorium schön und genau erforscht, in der Klinik aber zu jung war.

Jeder einzelne Fall von Complication bewirkte eine Unterbrechung des klinischen Experimentes, eine Abweichung desselben seitwärts; er beunruhigte durch die sich aufdrängende Frage, ob wir nicht mehr schaden als heilen. Nun, die Furcht, das Grundprincip der Therapie, nicht zu schaden, liess die Beobachter solche Methoden, solche Dosen wählen, die von vornherein nicht imstande waren, irgendwelche bemerkbaren Resultate zu liefern. Und doch konnten die Complicationen bei den kleinsten Dosen sehr gross sein, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil sie in der Mehrzahl der Fälle nicht durch das Salvarsan als solches bedingt waren.

Das ist der Grund, weshalb erst seit der Zeit, wo die Natur nicht nur einzelner Complicationen sondern auch der unvermeidlich scheinenden (und deswegen quasi unbedingt mit dem Salvarsan verknüpften) deutlich erwiesen war, die Ausarbeitung der Methoden und der Dosierung rasche Fortschritte machten. Die Frage des Wasserfehlers, dieses gewaltige Verdienst Wechselmanns, erscheint uns besonders interessant.

Es ist nicht möglich, die Gefährlichkeit jeder Voreingenommenheit anschaulicher darzutun. Indem wir Salvarsan in Salzlösung lösten und im Salvarsan etwas mit allen möglichen Gefahren Drohendes erblickten, waren wir halb und halb geneigt, mit der Tatsache des gleichzeitigen Vorhandenseins von NaCl in der Lösung zu rechnen. Aber wer hätte die Harmlosigkeit des Wassers angezweifelt? Unwillkürlich drängt sich einem der Gedanke auf, ob wir auch nicht jetzt eine Reihe von einfachsten Tatsachen übersehen, welche Complicationen verursachen, aber sich dem Gesichtskreis der Menschen entziehen, welche ihre ganze Aufmerksamkeit, alle ihre Zweifel, auf das Präparat richten.

Nicht minder wichtig als die Aufklärung der Ursache der Complicationen, die mit dem Präparat als solchem in keinem Zusammenhange stehen, war die Ausarbeitung der Methode der Beurteilung seiner Heilkraft. Die Prüfung des Salvarsans in der Nervenklinik stiess im Vergleich zur Prüfung desselben in der syphilidologischen Klinik auf Bedingungen, die für eine rasche Beurteilung der Salvarsanwirkung natürlich ungünstig waren. Es versteht sich von selbst, wie schwer es ist, über den Stillstand eines jeden chronischen Processes zu urteilen, der obendrein die Eigenschaft besitzt, zu remittieren, und wie gering die Hoffnung auf den Rückgang der begleitenden objectiven Symptome ist. Wenig war auch das, was man von der Wassermannschen Reaction erwarten konnte. Wenn also zur Erzielung bestmöglicher Resultate als Grundbedingung systematische Studien, umsichtige Entschlossenheit, Differenzierung von zufälligen Erscheinungen und Ausarbeitung neuer Controllmethoden für die Beobachtungen erforderlich waren, so nimmt es nicht wunder, dass für die Frage der Salvarsantherapie der Nervensyphilis diejenigen Arbeiten



tatsächlich wertvoll und erleuchtend waren, die mit den experimentellen Beobachtungen im Laboratorium eng verknüpft waren. Dank diesen letzteren fürchten wir jetzt die Dosen nicht mehr, die unglaublich erschienen; wir wissen jetzt, wie Complicationen zu vermeiden sind; wir haben schliesslich neue Controllmethoden bekommen.

Die neuesten Methoden der Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit haben den Gang der Beobachtungen stark verändert. Ihre Ausarbeitung wird zweifellos nicht nur die Indicationen erweitern, sondern für die Beobachtungen einen weit objectiveren Beurteilungsmassstab schaffen. Die Stellung von neuen Forderungen an die künftigen Beobachtungen gibt uns das Recht, die bereits gemachten Beobachtungen zusammenzufassen. Aus diesem Grunde halte ich es für angebracht, einen kurzen Bericht über die Beobachtungen mit Salvarsanbehandlung der Syphilis des Nervensystems zu erstatten, die in dem Obuchow-Krankenhaus für Männer in St. Petersburg, und zwar in der Abteilung des Herrn Dr. Giese angestellt worden sind.

Diese Beobachtungen erheben auf grösste Genauigkeit keinen Anspruch, weil diese im Milieu der Spitalsarbeit nicht zu erreichen ist. Vielmehr liegt der Wert der Beobachtungen in folgenden Momenten:

1. Die weitaus grösste Mehrzahl der Fälle wurde stationär behandelt, wobei die Kranken zuvor längere Zeit ohne jede specifische Behandlung oder bei Behandlung mit Quecksilber und Jodkalium beobachtet wurden.

2. Das Material ist nach den Intensitätsgraden der Erkrankungen verschiedenartig: jede Gruppe weist frische und veraltete Fälle auf.

3. Es wurden verschiedene Anwendungsmethoden und verschiedene Dosierungen des Salvarsans und des Neosalvarsans geprüft.

4. Einige Beobachtungen erstrecken sich auf einen Zeitraum von 2 und sogar 3 Jahren.

5. Die Beobachtungen wurden nicht von mir allein, sondern von einer ganzen Reihe von Aerzten geleitet, was Voreingenommenheit und Parteilichkeit ausschliesst. Die Untersuchung der Sensibilität nach der Behandlung wurde ausgeführt, ohne dass man die Störungen vor der Behandlung kannte. Der Status eines jeden Kranken wurde von Dr. Giese aufgezeichnet, der weder über die in Aussicht genommene Behandlung, noch über die Eigenart der bereits geübten Behandlung unterrichtet war.

Wir haben unsere Beobachtungen teils noch vor der Freigabe des Präparats in Angriff genommen und waren infolgedessen genötigt, tastend vorzugehen; somit ist es durchaus natürlich, dass wir zu Beginn unserer Arbeit, wo wir uns noch mit der Eruierung der Dosis und der Methode befassten, die trostlosesten Fälle auswählten. Da das Krankenmaterial Tagelöhner, im besten Falle kleine Handwerker umfasste, hatten wir es in der weitaus grössten Mehrzahl der Fälle mit Alkoholikern und mit Personen zu tun, welche, von der Syphilis abgesehen, mit verschiedenen chronischen Krankheiten behaftet waren. Es ist leicht zu verstehen, wie wenig man unter diesen Verhältnissen auf ermunternde Resultate hoffen durfte. Nichtsdestoweniger konnten wir, nachdem wir die ersten Gruppen der Kranken hinter uns hatten, und irgend welche gefährliche



Complicationen nicht aufgetreten waren, Fälle von zweifelloser günstiger Wirkung des Präparats feststellen. Dieser Umstand veranlasste uns, in Verbindung mit den dringenden Bitten der Kranken, die Salvarsanbehandlung auch bei frischen Formen und in energischerer Dosierung anzuwenden. Statt der von uns im ersten Beobachtungsjahr acceptierten Methode der wiederholten (3—9) intravenösen Infusionen von alkalischen Salvarsanlösungen in Dosen von 0,2—0,3 mit Zeitabständen von je 14 Tagen, begannen wir 3—12 Infusionen zu je 0,4—0,5 in 8 tägigen Zeitabständen zu machen. Seit dem Erscheinen des Neosalvarsans begannen wir neben dem alten Präparat auch das neue anzuwenden und zwar in entsprechenden Dosen, d. h. statt 0,4—0,5 Salvarsan 0,6—0,75 und sogar 0,9 Neosalvarsan zu verabreichen.

Die intramusculäre Einführung des Salvarsans, welche wir bei einem geringen Teil der ersten Fälle angewendet hatten, haben wir bald ganz aufgegeben. Seit der Anwendung von grossen Salvarsandosen und hauptsächlich seit der Anwendung des Salvarsans bei frischen Fällen wurden auch die Resultate deutlicher, wobei sie in einzelnen Fällen geradezu verblüffend waren. Andererseits wurde es weit schwieriger, die Stabilität der Resultate zu verfolgen. Nach Erlangung der Arbeitsfähigkeit verliessen die Patienten das Krankenhaus, wobei sie nicht selten vollkommen verschwanden. Wenn man aber die von den Patienten bekundete Zufriedenheit mit der Behandlung, ihren dringenden Wunsch, möglichst viele Injectionen zu erhalten, ihr Versprechen, im Falle einer Verschlimmerung wiederzukommen, in Erwägung zieht, so kann man annehmen, dass wenigstens in einem Teil der Fälle die von uns erzielte Besserung bis jetzt (Ende 1913) anhält.

Die entlassenen und nach einiger Zeit zurückgekehrten Patienten zeigten in der Mehrzahl der Fälle stabile Affectionen, die der Behandlung trotzten, wobei die Verschlimmerung ihres Zustandes während ihres Aufenthaltes ausserhalb des Krankenhauses am häufigsten durch anhaltendes Trinken erklärt werden konnte. Ueberhaupt kann man sagen, dass die Resultate der Behandlung desto stabiler wurden, je intelligenter der Kranke war.

Unsere Beobachtungen umfassen 163 Fälle. Da wir es für unmöglich halten, alle uns zur Verfügung stehenden Krankengeschichten wiederzugeben, und in Berücksichtigung der Ausführung über die neuen Methoden zur Controllierung der Behandlungsresultate, welche unseren Beobachtungen hauptsächlich archivarisches Interesse sichern, haben wir beschlossen, nur einige besonders illustrative und besonders sorgfältig beobachtete Fälle wiederzugeben und an dieselben die Zahlenbefunde der analogen Beobachtungen anzufügen.

Die Zahl der behandelten Myelitiden beträgt 39. Der syphilitische Charakter der Affection wurde, von der Ausschliessung aller andern Ursachen abgesehen, durch die Wassermannsche Reaction (im Blute) und bei negativem Ausfall derselben durch die Angaben der Anamnese festgestellt. 13 Personen wurden mit Salvarsan in Dosen von 0,2—0,3 in Zeitabständen von je 14 Tagen behandelt, 19 Personen mit Salvarsan in Dosen von 0,4—0,5 in 8 tägigem Zeitabstand, 7 Personen mit Neosalvarsan in Dosen von 0,6—0,75—0,9 mit 8 tägigen Zeitabständen.



Die Resultate dieser Methoden miteinander zu vergleichen ist sehr schwer, da die Mehrzahl der Fälle, die mit kleinen Dosen und in Zeitabständen von je 14 Tagen behandelt worden waren, Affectionen mit $^{1}/_{2}$—6 jähriger Dauer darboten.

In den Fällen aber, die mit grossen, einmaligen Dosen und mit Neosalvarsan behandelt worden sind, handelt es sich um Erkrankungen, die von 14 Tagen bis zu $^{1}/_{2}$ Jahre bestanden, wobei nur in einzelnen Fällen die Existenzdauer der Krankheit 3 Jahre betrug. Nun wissen wir aber, dass gerade bei der Behandlung der Myelitiden der möglichst frühzeitige Beginn der Behandlung von der grössten Bedeutung ist.

Es wäre naiv, anzunehmen, dass das Salvarsan imstande ist, bereits entwickelte Narben zu beseitigen.

In 8 Fällen waren wir in der Lage, eine bedeutende Besserung festzustellen, welche einer Genesung fast gleichkam.

In 11 Fällen wurde ein mehr oder minder bedeutender allgemeiner Erfolg constatiert.

In 4 Fällen haben haben wir einen Rückgang der einzelnen Krankheitssymptome wahrgenommen.

In 14 Fälten ergab die Behandlung gar kein Resultat.

In einem Falle wurde fortschreitende Verschlimmerung constatiert, während ein Fall einen tödlichen Verlauf nahm.

Um dem Einwand zu begegnen, dass das Bettregime allein genüge, um die zu Beginn der Erkrankung stürmischen Erscheinungen nach und nach zum Abklingen bringen zu lassen, machen wir auf die Fälle besonders aufmerksam, welche die Wirkung des Präparats sowohl auf ältere (bis zu 3 Jahren) Processe, als auch auf Erkrankungen demonstrieren, die nicht nur auf das Bettregime reagierten, sondern trotz der Quecksilberbehandlung sich immer verschlimmerten.

Bei der Untersuchung des Heilungsverlaufes bei unseren Patienten konnten wir vor allem Besserung der Sensibilität constatieren. Nicht selten erklärte der Patient schon 2—3 Tage nach der ersten Injection selbst, dass in den paralysierten Extremitäten die Sensibilität wieder aufgetreten oder schärfer geworden sei, und dies wurde auch durch die objectiven Untersuchungen bestätigt. In engem Zusammenhang mit dieser Erscheinung steht augenscheinlich die Tatsache der raschen günstigen Einwirkung des Präparates auf etwaigen Decubitus. Besonders illustrierend ist in dieser Erscheinung folgender Fall:

Der Patient K. leidet seit etwa 6 Monaten an Paralyse der unteren Extremitäten. Das Gehvermögen ist vollständig aufgehoben, sämtliche Sensibilitätsarten sind bis zum Kreuz erloschen, und nur der Schmerz- und Tastsinn ist vom Niveau der Leistenfalten an bis zur Lumbalgegend in sehr schwachem Grade erhalten. Während des letzten Monats hatte sich im Kreuz etwas links von der Mittellinie ein handtellergrosser, sehr tiefer Decubitus entwickelt, der von nekrotischen Rändern umgeben und mit schmutzigem Detritus bedeckt ist. Weder die locale Behandlung noch die Behandlung mit Quecksilber und Jodkalium hatten es vermocht, die Entwicklung des Decubitus aufzuhalten. 8 Tage nach der ersten Injection von Salvarsan von 0,4 begann der Decubitus sich zu reinigen. Ein ziemlich grosses Stück Bindegewebe grenzte sich ab und fiel aus, wobei man eine frische, granulierende Oberfläche erblickte. Innerhalb



4 Wochen, während welcher Zeit 3 mal 0,4 Salvarsan injiciert wurde, heilte der Decubitus mit glatter Narbe ab. Hand in Hand mit der Heilung des Decubitus ging die Wiederherstellung der Sensibilität in der Gegend der Glutäen und der Oberschenkel. Der Patient begann um das Bett herum zu laufen.

Unmittelbar auf die Wiederherstellung der Sensibilität folgten Veränderungen in der motorischen Sphäre: Die paralysierten Extremitäten erlangten Bewegungsfreiheit, die paretischen Extremitäten konnten freiere und ergiebigere Bewegungen vollziehen. Die krankhaften Bewegungen und Contracturen verschwanden oder liessen nach. Desgleichen verschwanden die Schmerzen. Die Störungen der Harnentleerung und des Stuhlgangs besserten sich. Kein einziges Mal gelang es, das Verschwinden der einmal aufgetretenen pathologischen Reflexe (der Symptome von Babinski, Mendel-Bechterew, Oppenheim u. a.) zu beobachten, wohl aber wurde mehrmals Abnahme der Steigerung der Sehnenreflexe festgestellt.

Als Illustration für rasche und fast vollständige, noch obendrein stabile Genesung möchten wir die parallelen Krankengeschichten zweier Patienten vorbringen, welche eine seltsame Duplicität darbieten (Fall 1 und 2).

Fall 1 (Nr. 9817). E. B., 32 Jahre alt, aufgenommen am 13. 4. 13. Lues seit 8 Monaten. Im Dezember hatte der Patient anderswo 0,5 Salvarsan in die Vene und 20 Quecksilberinjectionen erhalten. Seit 8 Tagen Erscheinungen von Paralyse der linken unteren Extremität.

Status praesens: Vollständige Paralyse der unteren linken Extremität. Spastischer Zustand derselben. Knie- und Achillessehnenreflex hochgradig gesteigert. Babinski und Mendel-Bechterew links. Clonus des linken Fusses. Schmerzhaftigkeit bei Druck auf den XII. Brustwirbel. Hochgradige Abschwächung sämtlicher Sensibilitätsarten an der rechten unteren Extremität und der rechten Hälfte des Rumpfes vom Anfang des XII. Segments. Stark ausgeprägte Harnretention. Beugung des Kopfes beschränkt und schmerzhaft. Die linke Pupille ist grösser als die rechte.

Am 21. 4. 0,6 Neosalvarsan. Am 28. 4. 0,6 Neosalvarsan. Am 7. 5. desgleichen 0,6. Am 12. 5. wiederum 0,6 Neosalvarsan. Sämtliche Injectionen verliefen glatt ohne die geringste Complication. Allmähliches Verschwinden der einzelnen Symptome, und am 13. 5. constatiert man folgenden Status: Pupillen gleichmässig, Bewegungen des Kopfes vollkommen frei und schmerzlos. Die Kraft der linken unteren Extremität gleicht derjenigen der rechten. Der spastische Zustand derselben ist verschwunden. Clonus des linken Fusses andauernd. Es zeigte sich Clonus der linken Patella. Beim Gehen schleift der Patient das linke Bein kaum nach. Die Sensibilität ist fast vollständig wieder hergestellt. Die Harnentleerung ist normal.

Ein Jahr später, nämlich am 25. 5. 13: Sensibilität vollkommen wieder hergestellt, sonst ist der Zustand unverändert.

Fall 2 (Nr. 9292). A. M., 38 Jahre alt, aufgenommen am 7. 4. 12. Seit 6 Monaten Lues. Im Dezember 1911 hatte der Patient anderswo 0,5 Salvarsan und einige Einreibungen bekommen. Seit etwa 14 Tagen Paralyse der linken unteren Extremität und Parese der rechten. Vollständige Harnretention, so dass der Patient katheterisiert werden muss.

Status praesens am 10. 5.: Vollständiges Unvermögen Harn zu lassen. Schwäche in der unteren rechten Extremität, vollständige Paralyse der unteren linken. Spastischer Zustand der beiden unteren Extremitäten, besonders der linken. Babinski beiderseits. Hochgradige Herabsetzung der Sensibilität an der rechten unteren Extremität und vom Niveau des XII. Segmentes in der rechten Hälfte des Rumpfes. Gürtelschmerz. Es besteht eine gewisse Rigidität des Hinterhauptes. RW. +++.



Am 16. 4. 0,6 Neosalvarsan. Am 23. 4. wiederum 0,6. Am 2. 5. desgleichen 0,6 Neosalvarsan und am 12. 5. wiederum 0,6 Neosalvarsan. Sämtliche Injectionen verliefen vollkommen glatt. Einige Tage nach der Injection spontanes Harnlassen und Verschwinden der Schmerzen. Status am 13. 5.: Der Patient lässt häufig Harn, aber stets spontan. Er geht, ohne sich auf einen Stock stützen zu müssen. Der Gang ist etwas spastisch paretisch. Beugung des Kopfes frei. Gürtelgefühl leichten Grades. Mendel-Bechterew links. An der rechten unteren Extremität ist die Sensibilität kaum bemerkbar herabgesetzt. RW. negativ.

Es haben somit 2 fast gleichzeitig eingelieferte Patienten mit vollkommen analogen, sehr schweren Affectionen (nach dem Typus der Brown-Séquardschen Paralyse) einen Monat nach Beginn der Behandlung, nachdem sie je 4 Injectionen von je 0,6 Neosalvarsan bekommen hatten, das Krankenhaus verlassen. Der eine derselben (Fall 2) klagte noch über unbedeutendes Gefühl von Compression im Anus. Beide Patienten urinierten vollkommen regelmässig. Sie hatten normalen Gang und zeigten nur eine geringe Herabsetzung der Sensibilität an der linken, unteren Extremität. Die Wassermannsche Reaction, die früher positiv war, wurde negativ. Am 25. Mai wurden die beiden Patienten in der wissenschaftlichen Sitzung der Aerzte des Obuchow-Männerkrankenhauses demonstriert. Beide erfreuten sich eines vorzüglichen subjectiven Befindens, während man objectiv bei denselben nur eine geringe Verlangsamung der Bewegungen der linken unteren Extremität jedoch bei vollständig labilem Gang feststellen konnte. Später und bis auf den heutigen Tag fühlte sich der eine Patient vollkommen gesund, während der andere sich bis Mitte Sommer (3 Monate nach der Behandlung) wohl fühlte. Er reiste im Sommer nach einem Schwefelbad, trieb dort augenscheinlich mit den Schwefelbädern Missbrauch und klagte nach seiner Rückkehr über Verschlimmerung seines Zustandes und Wiederauftreten der Schmerzen. RW. negativ. Objectiv konnte nur eine Verschlimmerung des Ganges festgestellt werden. Die Beobachtung ist unterbrochen worden.

Wenn man von diesen beiden Fällen spricht, muss man ihre Bedeutung als Beweise dafür betrachten, dass man 1. geringe Salvarsandosen bei der Behandlung der Syphilis im I. und II. Stadium sorgfältig vermeiden muss, um sich vor derartigen Neurorecidiven zu schützen, und dass 2. eine derartige Complication, wenn sie einmal eintritt, mit Salvarsan energisch behandelt werden muss.

Aus den folgenden Krankengeschichten geht hervor, dass die Benandlung auch in folgenden Fällen ein ebenso glänzendes Resultat ergeben hat.

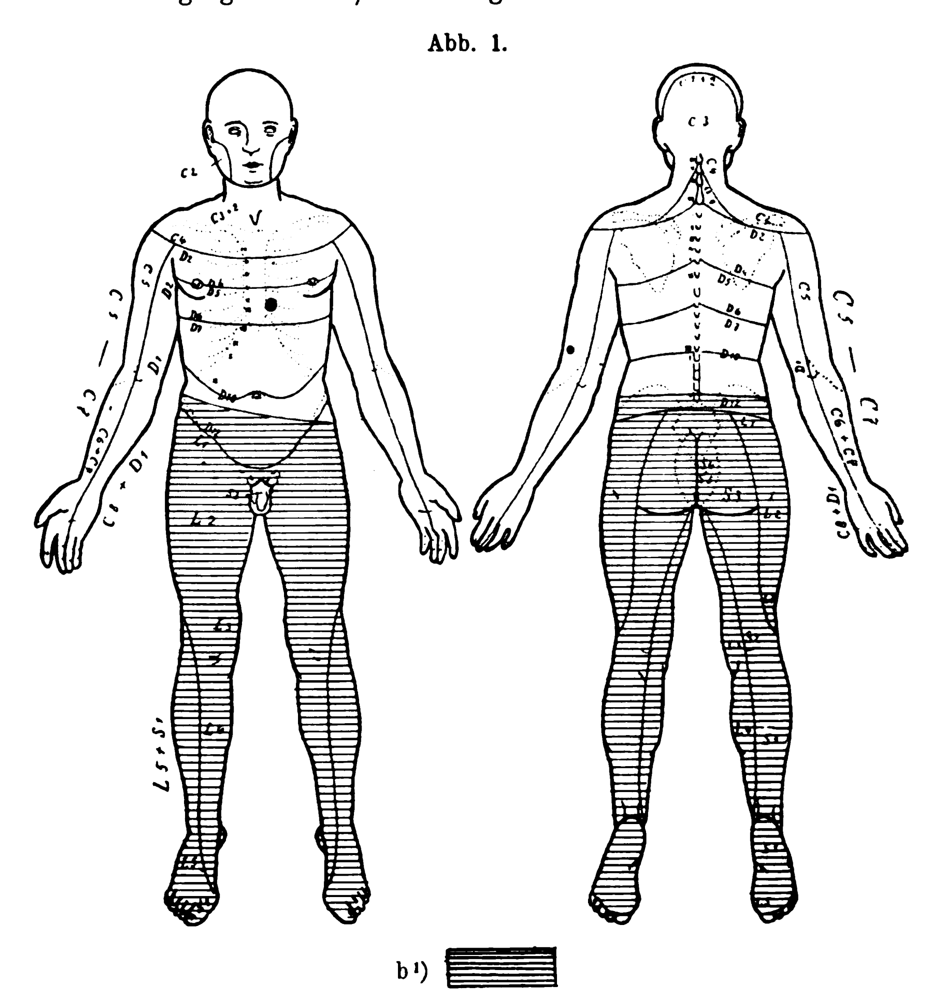
Fall 3 (Nr. 7244). M. S. Aufgenommen am 12. 3. 1912. Seit einem Jahre Lues. Der Patient hatte (ausserhalb des Krankenhauses) bereits 2 Salvarsaninjectionen bekommen, zwischen denen ein Zeitabstand von 6 Monaten lag. Quecksilber hat er nicht bekommen. Seit circa 14 Tagen Schwäche in den Beinen. RW. ++. Status am 12. 3.: Vollständige Paralyse der beiden unteren Extremitäten. Spastischer Zustand derselben. Mendel-Bechterew stark ausgeprägt. Babinski nicht vorhanden. Knie- und Achillessehnenreflex gesteigert. Stuhl- und Harnretention. Herabsetzung der Sensibilität vom Gürtel bis zu den Füssen. Es wurde Bietsche Mixtur verordnet, und am 13. 4. konnte man eine gewisse Besserung der Sensibilität feststellen. Der Patient war imstande, sich auf den Stock stützend, zu gehen.



Am 14. 4. bekam der Patient 0,6 Neosalvarsan, am 20. 4. 0,4 Salvarsan, am 1. 5. 0,4 und am 8. 5. 0,5 Salvarsan. Rasche Besserung. Status am 18. 5.: Gang (ohne Stock) kaum bemerkbar spastisch. Der Patient uriniert 5—6 mal täglich. Kein unwillkürlicher Harnabgang; ganz geringfügige Herabsetzung der Sensibilität auf einer handtellergrossen Stelle am Kreuz oberhalb der Symphyse. Ein Jahr später derselbe Zustand. Der Patient ist vollkommen arbeitsfähig.

Neben diesem Falle, bei dem schon die Quecksilberanwendung eine gewisse Besserung ergeben hatte, ist noch folgender Fall von besonderem Interesse.

Abb. 1.



Fall 4. Bei der 1. Aufnahme.

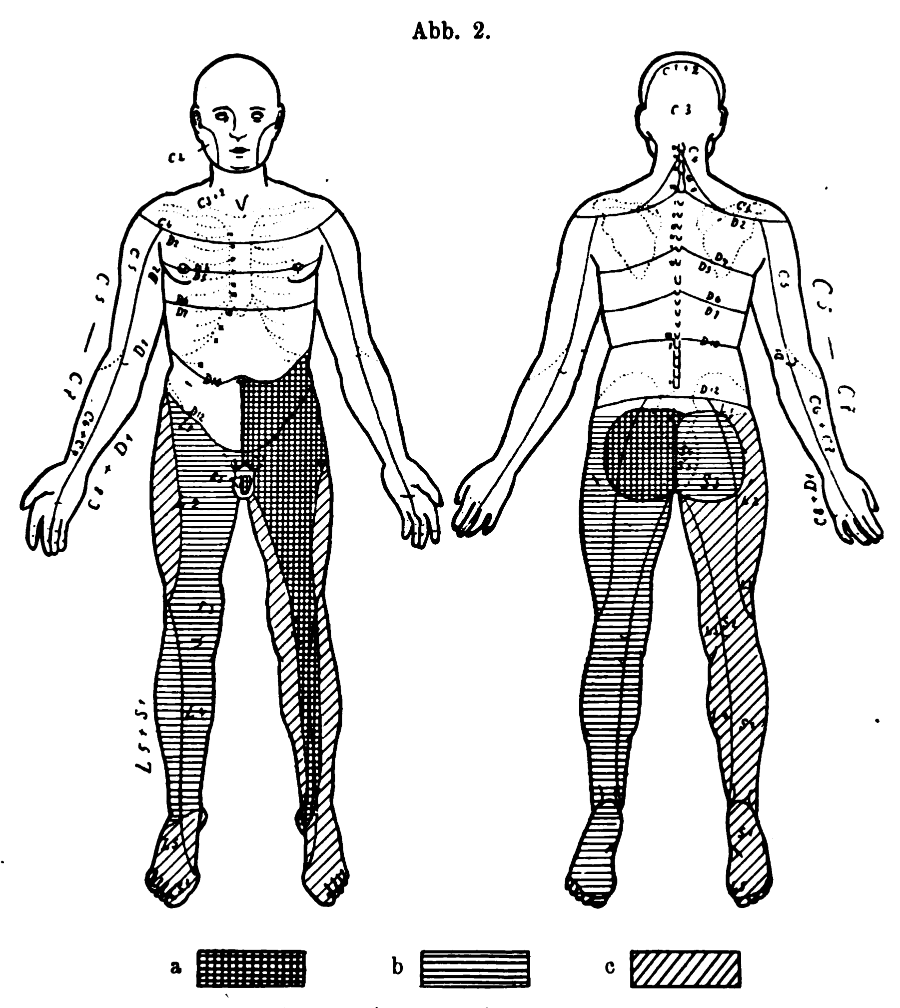
Fall 4 (Nr. 13334). A. S. Aufgenommen am 2. 6. 1911, Lues seit 2 Jahren. Der Patient wurde mangelhaft behandelt. RW. ++. Seit ungefähr einem Monat Schwäche erst in der linken, dann in der rechten unteren Extremität. Harnentleerung erschwert, Gang mangelhaft, Kniereflexe etwas geschwächt. Babinski, Mendel-Bechterew. Hoch-

1) a = Hochgradige bzw. totale Herabsetzung sämtlicher Sensibilitätsarten.
b = Bedeutende Herabsetzung sämtlicher Sensibilitätsarten.
c = Geringfügige Herabsetzung sämtlicher Sensibilitätsarten.
d = Steigerung des Temperaturgefühls.

gradige Herabsetzung der Sensibilität vom Niveau des Nabels ab, besonders an der linken unteren Extremität. Schukowski, dorso-flectorisches Symptom von Bechterew links. Der Patient hat 30 Quecksilbereinreibungen bekommen und wurde am 27. 7. 1911 entlassen. Er geht etwas besser, muss sich aber auf den Stock stützen. Die Sensibilität hat sich nicht wieder hergestellt.

Der Patient wurde am 6. 9. 1911 sub Nr. 21023 wieder aufgenommen. Hochgradige Verschlimmerung. Harnincontinenz. Unwillkürlicher Abgang von flüssigem Stuhl. Die Schmerzen in der Lumbalgegend haben zugenommen. Der Patient geht

Abb. 2.



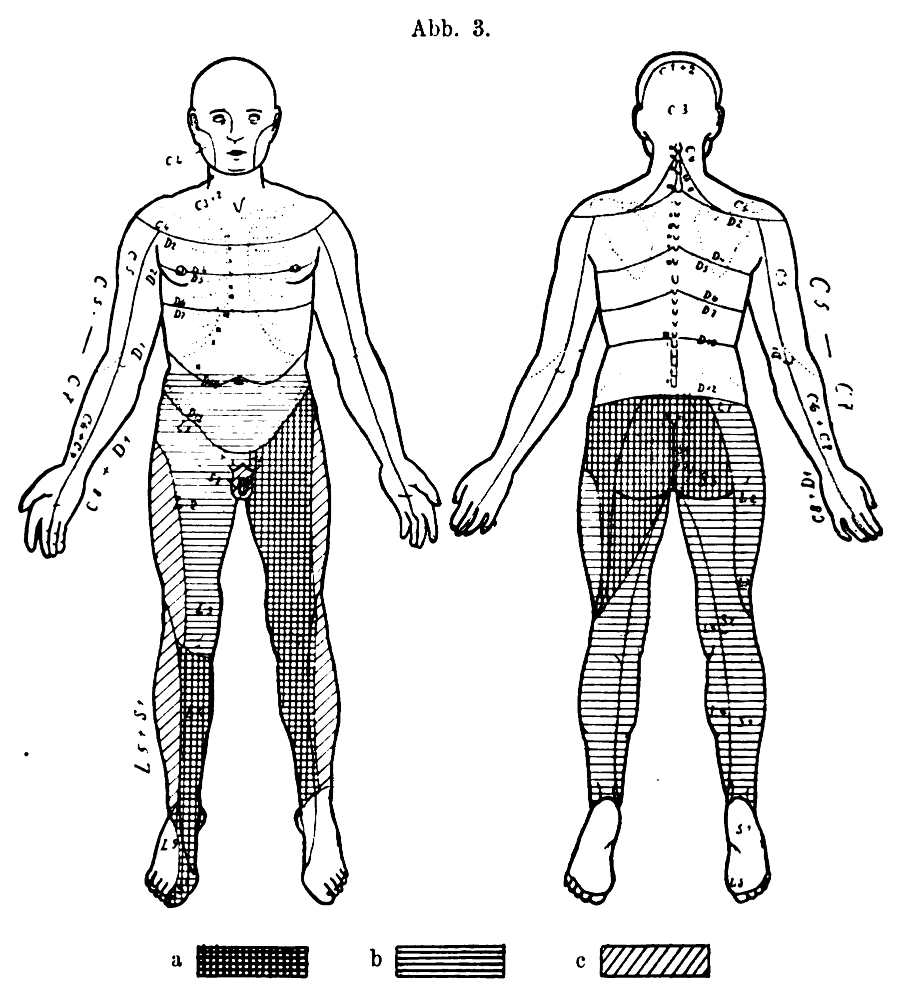
Fall 4. (Nach $2^1/_2$ Monaten). Nach einer Hg-Kur.

mit Mühe an den Wänden entlang. Die linke untere Extremität kann er zweimal so wenig hochheben wie die rechte (rechte 70°). Kniereflex rechts fast 0, links gesteigert. Achillessehnenreflex rechts fast 0, Babinski links nicht stark ausgeprägt. Clonus der Füsse. Muskelgefühl in den Zehen fehlt. Die Sensibilitätsstörung ist stärker ausgeprägt als bei der ersten Entlassung. RW. ++. Am 21. 9. 0,4 Salvarsan, am 22. 9. Temperatur 37,5 und leichtes Frösteln. Am 29. 9. 0,4 Salvarsan und am 5. 10. dasselbe. Am 12. 10. wiederum dasselbe. Am 13. 10. Temperatur 37,8, allgemeine Zerschlagenheit. Am 30. 10. Kniereflexe rechts herabgesetzt, links gesteigert. Babinski beiderseits. Wiederherstellung des Muskelgefühls in den Zehen und vollständige

Wiederherstellung der Hautsensibilität. Der Patient geht ohne Stock. Der Harnabgang bessert sich. Stuhl stets willkürlich. RW. negativ. Im weiteren Verlaufe Besserung der Harnentleerung. Der Patient zeigte sich mehrmals im Laufe des Jahres.

Fall 5 (Nr. 7603). E. T., 32 Jahre alt. Aufgenommen am 17. 3. 1912. Lues seit 3 Jahren. Der Patient wurde bis zuletzt mit Quecksilber sorgfältig behandelt. Vor $1^1/_2$ Monaten stellten sich Schmerzen in der Magengrube ein, 10 Tage später wurden die Beine schwach. Harnretention.

Abb. 3.

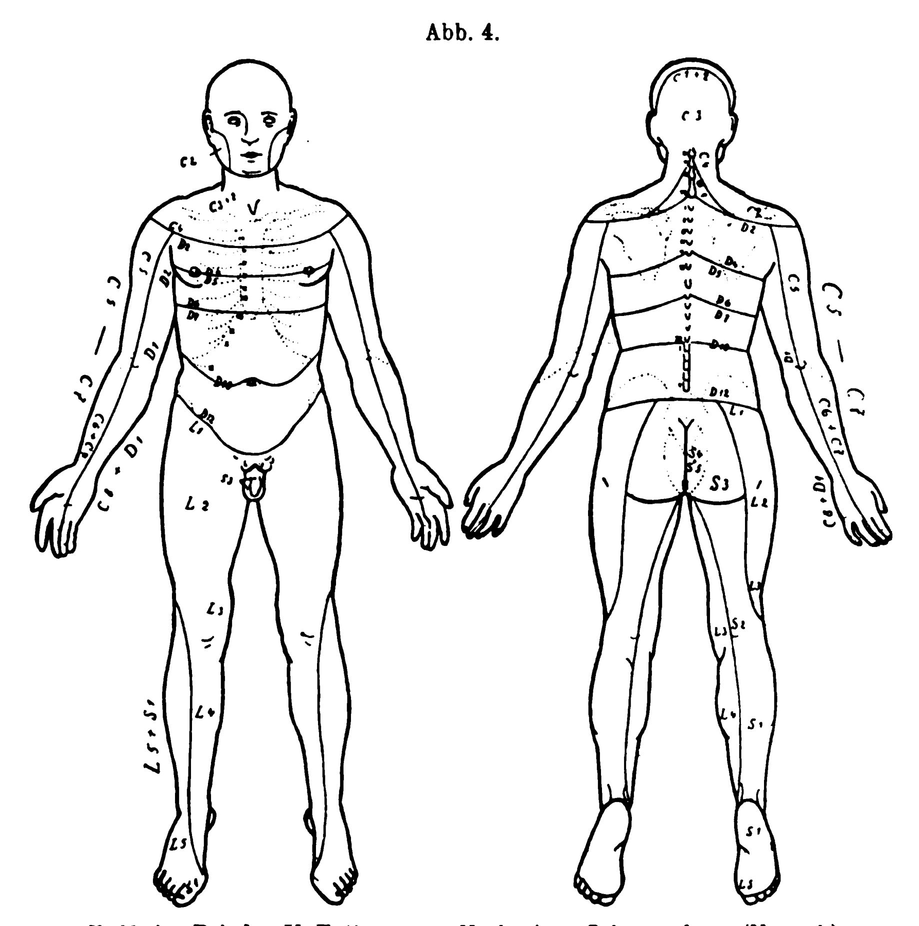


Fall 4. Bei der II. Aufnahme. (3 Wochen nach der I. Entlassung.)

Status praesens: Der Patient uriniert mit grosser Mühe, mit schwachem Strahl, 3—4mal täglich, ab und zu unwillkürlicher Harnabgang. Kopfbewegung schmerzhaft und ruft auch Schmerzen in der Lumbalgegend hervor. Kniereflex gesteigert, besonders rechts. Achillessehnenreflex links herabgesetzt. Babinski, Mendel-Bechterew rechts. Das Bechterewsche dorsoflectorische Symptom beiderseits vorhanden. Herabsetzung sämtlicher Sensibilitätsarten, besonders rechts (bis zu vollständigem Verlust) vom Niveau des V. Lumbalwirbels. Gang (ohne Stock) spastisch, paretisch. Es besteht somit Schwächung sämtlicher Muskeln der unteren Extremitäten, ausgenommen des Quadriceps und der Adductoren der rechten unteren Extremität. RW. +++. Am 23. 3. 0,4 Salvarsan, am 30. 3. 0,5 Salvarsan, am 7. 4. 0,4 Salvarsan, am 14. 4.

0,4 Salvarsan. Keine Complication. Status am 15. 4.: Bedeutende Besserung der Harnentleerung. Der Patient geht besser. Die Sensibilität ist fast vollständig wiederhergestellt. Status am 18. 5. 1912: Der Patient uriniert 3—4 mal täglich unter geringfügigem Drängen. Muskelkraft gut. Eine unbedeutende Schwächung ist nur in den Muskeln, die den linken Fuss erheben, zu beobachten. Der Patient geht vollkommen frei. Die Sensibilität ist wiederhergestellt. RW. negativ. Die weitere Beobachtung hat bis jetzt irgend welche Veränderungen nicht feststellen können.

Abb. 4.



Fall 4. Bei der II. Entlassung. Nach einer Salvarsankur. (Normal.)

Ganz analog diesem Fall ist eine weitere Beobachtung, welche gleichfalls $1^1/_2$ Jahre ausgeführt wurde. Nicht minder illustrativ war das Resultat in folgendem, sehr altem Falle, der obendrein mit geringen Dosen behandelt wurde.

Fall 6 (Nr. 6741). A. S., 37 Jahre alt. Aufgenommen am 1. 3. 1911. Lues seit 2 Jahren. Während dieser Zeit hatte der Patient 68 Quecksilbereinreibungen und ausserdem Jodkalium bekommen. Seit $1^1/_2$ Jahren trat nach und nach Schwäche in den beiden unteren Extremitäten ein. Dann gesellte sich Harnincontinenz hinzu. Obstipation. Krämpfe in den unteren Extremitäten.

Status praesens am 29. 3.: Der Patient liegt, ohne sich aufzurichten. Schmerzhaftigkeit bei der Percussion der Wirbel vom 7. Brust- bis zum 2. Lumbalwirbel. Knie- und Sehnenreflexe hochgradig gesteigert. Babinski. Mendel-Bechterew



an beiden unteren Extremitäten. Vom Niveau des 1. Lumbalwirbels sind bis zum Knie sämtliche Sensibilitätsarten herabgesetzt. Das Ausfliessen des Harns fühlt der Patient nicht. RW. ++. Am 29.3. 0,3 Salvarsan, am 8.4. 0,2 Salvarsan, am 22.4. 0,2 Salvarsan, am 6. 5. 0,2 Salvarsan, am 20. 5. wiederum 0,2 Salvarsan. Jede Injection wurde von einer Temperaturerhöhung bis 39,8° und Schüttelfrost begleitet (Wasserfehler nicht ausgeschlossen). Am 3. 4. begann der Patient sich selbst auf den Beinen aufzurichten. Er geht wenig, aber ohne Stock. Status am 20. 5.: Sensibilität wiederhergestellt, ausgenommen die der Gegend der linken Gesässhälfte. Patient uriniert 4—5mal täglich und einmal des Nachts, wobei er das Ausfliessen des Harns fühlt. Gang gut. $1^1/_2$ Monate lang änderte sich der Zustand des Patienten in keiner Weise. Nach 2 Monaten starb der Patient an Sepsis, die von einer vereiterten Leistendrüse ausgegangen war.

Fall 7 (Nr. 8557). G. M., 24 Jahre alt. Aufgenommen am 1. 4. 1911. Lues seit $1^1/_2$ Jahren. Er wurde mangelhaft behandelt. Seit 5 Tagen Schwäche in den Beinen. Am 3. 4. RW. +.

Status praesens: Der Patient kann nicht gehen. Parese der Beine, besonders des linken. Kniereflex gesteigert. Clonus beider Füsse. An der linken unteren Extremität Kernigsches Symptom. Schmerzhaftigkeit bei Percussion am XII. Brustwirbel und an den Lumbalwirbeln. Bei der Untersuchung der Sehnenreflexe constatiert man krampfhafte Contracturen der Beine, besonders des linken. Gesteigerte Schmerzsensibilität bis zum Gürtel. Temperatur- und Tastsinn an beiden Unterschenkeln (später bis zum Gürtel) geschwächt. Harnverhaltung. Lumbalschmerzen. Am 13. 4. 0,2 Salvarsan. Am 14. 4. haben die Schmerzen zugenommen. Am 29. 4. 0,2 Salvarsan, Schüttelfrost, Schmerzen. Am 16. 5. 0,2 Salvarsan, Erbrechen, Gürtelschmerz. Am 23. 5. 0,2 Salvarsan, Erbrechen, schwache „anaphylaktoide" Reaction. Während der Behandlung allmähliche Besserung. Status am 25. 5.: Der Patient geht ohne Stock, der Harn fliesst freier ab. Die Krämpfe in den Beinen sind verschwunden. Sämtliche activen Bewegungen sind freier. Die Steigerung des Kniereflexes ist geblieben. Es besteht andauernder Clonus der Füsse, besonders links. Patient wird entlassen. Am 21. 12. wurde er wieder aufgenommen. (Sub Nr. 19053.) Er hatte in der Zwischenzeit schwere Phlegmone, Erysipel, sowie eine Exacerbation seiner Cystitis überstanden. RW. ++. Der Patient geht mit Mühe. Harn retiniert wie früher. Ab und zu Harnincontinenz. Sämtliche Sensibilitätsarten von der Mitte des Oberschenkels ab geschwächt. Clonus der Füsse. Babinski links.

3. 1. 0,4 Salvarsan, ohne Reaction. Am 10. 1. 0,4 Salvarsan, ohne Reaction. Status am 31. 1.: Patient geht ohne Stock gut. Uriniert häufig, unwillkürlicher Harnabgang selten. Kraft der Beine etwas grösser. 14. 3. RW. negativ.

Im Herbst 1913 folgender Status: Patient geht gut. Er vermag den Harn zu halten, muss aber häufig urinieren. Steigerung der Sehnenreflexe und Babinski links bestehen noch wie vorher.

Der letzte Fall (Nr. 7) ist insofern von Interesse, als die vorzüglichen Resultate des ersten Injectionscyclus (Gesamtdosis 0,8) nach 7 Monaten, nachdem der Patient Erysipel, Phlegmone und Exacerbation seiner Cystitis überstanden hatte, fast auf 0 zurückgegangen sind. 2 neue Injectionen zu 0,4 genügten aber, um den Patienten wieder aufzurichten. Wir beobachten den Patienten bis auf den heutigen Tag: Er läuft Schlittschuh, führt verschiedene körperliche Arbeiten aus und klagt lediglich über in unbedeutendem Grade zurückgebliebene Störung der Harnentleerung. RW. im Blute bei wiederholten Untersuchungen negativ.

Auf die Fälle 8 und 9, welche die Gruppe von Kranken illustrieren, die zwar eine geringere, aber immerhin bedeutende Besserung davon-



getragen haben, machen wir besonders aufmerksam, weil es sich hier um Affectionen handelt, die in hohem Masse auf die Salvarsanbehandlung reagierten, nachdem die längere Behandlung mit anderen Mitteln sich als fruchtlos erwiesen hatte.

Fall 8 (Nr. 29166). Th. M., 38 Jahre alt. Aufgenommen am 29. 12. 1910. Seit 3 Jahren Schwäche der Beine. RW. +++. Trotz der Quecksilberbehandlung nahmen die Schwäche der Beine und die Harnincontinenz bis zur letzten Zeit (einschliesslich der $1^1/_2$ monatigen Behandlung im Krankenhause) immer zu.

Status am 10. 2. 1911: Der Patient geht nur mit grosser Mühe und muss sich auf einen Stock stützen. Schwäche der Beine, krampfhafte Contractur derselben. Knie- und Achillessehnenreflex gesteigert. Clonus der Füsse. Babinski, Mendel-Bechterew und Schukowski an beiden Beinen. Sämtliche Sensibilitätsarten vom Niveau der Lumbalgegend herabgesetzt, von der Mitte der Oberschenkel ganz erloschen. Muskelgefühl fehlt in den unteren Extremitäten. Fusssohlen- und Cremasterreflex fehlen. Harnincontinenz. 11. 2. 0,4 Salvarsan, Schüttelfrost. 4. 3. 0,4 Salvarsan, 18. 3. 0,2 Salvarsan, 1. 4. 0,2 Salvarsan, 15. 4. 0,2 Salvarsan, 29. 4. 0,2 Salvarsan, 16. 5. 0,2 Salvarsan. Sämtliche Injectionen, die erste ausgenommen, verliefen ohne Reaction.

18. 4.: Fussohlenreflex beiderseits, Cremasterreflex links vorhanden.

3. 5.: Das Muskelgefühl ist zurückgekehrt, selbst in den Zehen. Unwillkürlicher Harnabgang kommt nicht mehr vor. Der Patient geht weit sicherer. Die Bewegungen der Beine sind weit freier, besonders die des rechten Beines.

Sensibilität stellt sich oberhalb der Knie wieder ein.

20. 5.: Sensibilität stellt sich rasch wieder ein, Patient wünscht entlassen zu werden.

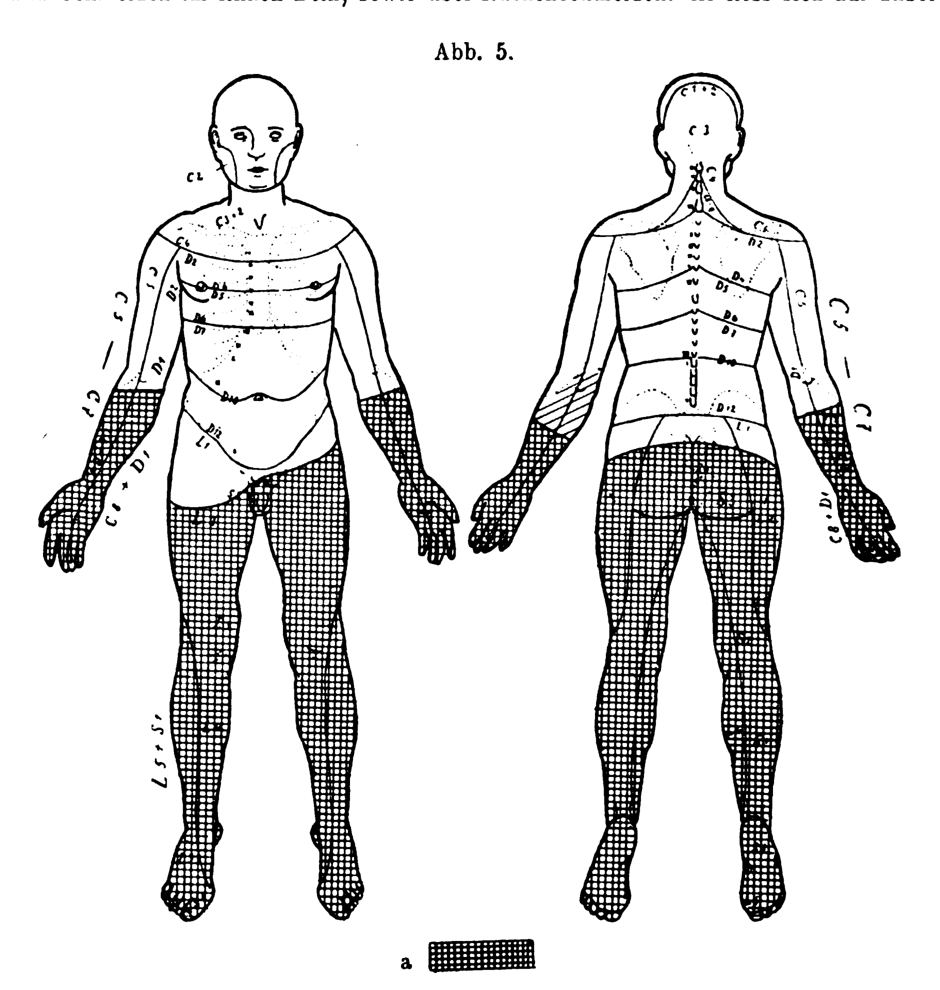
Fall 9 (Nr. 12062). A. I., 35 Jahre alt. Aufgenommen am 16. 5. 1911. Lues seit 10 Jahren. Seit 5 Jahren Schwäche in den Beinen. Quecksilber- und Jodbehandlung ohne Erfolg.

Status praesens am 25. 5.: Patient geht sehr schlecht. Es besteht Harnincontinenz, die aber in Harnretention übergeht, sobald der Patient den Versuch macht zu urinieren. Gefühl von Taubsein in den Armen, Ataxie der Arme, besonders des linken und der Beine. Verlust des Muskelgefühls in den Zehen und in dem Fussgelenk. Es bestehen Babinski, Mendel-Bechterew, Bechterewsches dorso-flectorisches Symptom, Clonus der Füsse und beiderseits hochgradige Steigerung des Knie- und Achillessehnenreflexes. RW. am 23. 5. negativ. Vom 16. 5. bis zum 25. 7. Verschlimmerung des Allgemeinzustandes und Sensibilitätsstörungen: Tastsinn im Rumpfe und an den Beinen erloschen, Schmerzsinn überall geschwächt und fehlt an den Beinen. Am 14. 8. 0,4 Salvarsan, am 14. 9. 0,4 Salvarsan, am 21. 9. 0,3 Salvarsan, Erbrechen, Schüttelfrost, Gliederreissen. Am 29. 9. 0,3 Salvarsan, am 12. 10. 0,3 Salvarsan, leichter Schüttelfrost. 5. 11.: Die Kraft des rechten Armes beträgt 135, die des linken 110. Die Ataxie des rechten Armes ist verschwunden. Es hat sich Muskelgefühl in den rechten Zehen und in den beiden Fussgelenken eingestellt. Der Patient geht weit besser. Er uriniert alle halbe Stunde (früher floss der Harn tropfenweise ununterbrochen). Geringe Abschwächung sämtlicher Sensibilitätsarten am Niveau der Glutäalgegend und des linken Beines von vorn. Nach 5 Monaten, während der Zustand des Patienten auch nicht die geringste Verschlimmerung gezeigt hatte, wurde die Beobachtung unterbrochen.

Wie bereits oben erwähnt, hatten wir neben diesen ermunternden Resultaten 14 Fälle (allerdings meist veraltete, teilweise auch mit zweifelhafter Aetiologie), die auf die Behandlung nicht reagierten. Von diesen Fällen möchte ich nur den einen wiedergeben, der von besonderem Interesse ist.

Patient N. R. (Nr. 29781), aufgenommen am 28. 12. 11. Lues seit 5 Jahren. 4 Monate vor der Aufnahme hatten wir den Patienten wegen syphilitischer Stenose des Kehlkopfes, die mit Aphonie einherging, behandelt. Er hatte viermal zu je 0,4 bis 0,5 Salvarsan bekommen. Das Resultat war ein ausgezeichnetes. Gegen Ende der Behandlung war die Stimme rein und die Atmung frei. Die früher positive Reaction (+++) wurde nach $1^1/_2$ Monaten negativ. 3 Monate nach der Salvarsanbehandlung kam der Patient wieder und klagte über plötzlich aufgetretene Schwäche und Schmerzen im linken Bein, sowie über Rückenschmerzen. Er liess sich auf unser

Abb. 5.



Fall 9. Bei der Aufnahme.

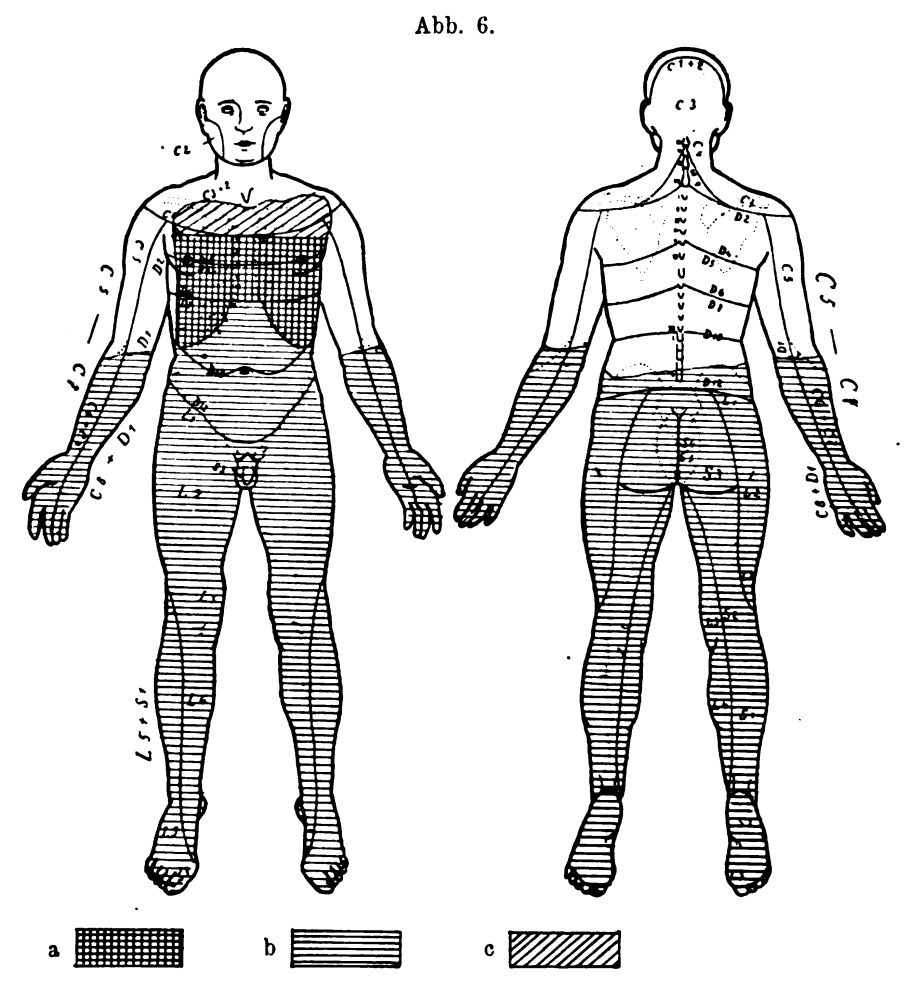
Anraten sofort in das Krankenhaus aufnehmen, und innerhalb 3 Tagen entwickelte sich unter unseren Augen vollständige Paraplegie der unteren Extremitäten. Harnretention. Hochgradige Steigerung des Knie- und Achillessehnenreflexes. Babinski beiderseits. Sensibilität vom Niveau des XII. Segments herabgesetzt. Erectio 2 Tage lang. RW. ±. Es wurde sofort die Salvarsanbehandlung eingeleitet. Es wurden injiciert am 5. 1. 0,45, am 13. 1. 0,4, am 21. 1. 0,4, am 27. 1. 0,4. Am 6. 2. konnte man unbedeutende Bewegung in den Extremitäten wahrnehmen.

4. 5. Einige Wiederherstellung der Sensibilität im rechten Bein. Spastische Erscheinungen unverändert. Babinski, Bendel-Bechterew, Schukowski, Clonus der Füsse beiderseits. Muskelgefühl in den Zehen erloschen. RW. negativ. Wiederum

Behandlung. Am 28. 5. 0,4 Salvarsan, 12. 5. 0,4, 20. 5. 0,6 Neosalvarsan. Bis zum 26. 12. 12, an welchem Tage der Patient nach einer anderen Abteilung gebracht wurde, gar keine Veränderungen.

Dieser Fall ist sehr rätselhaft. Vor allem ist hier die Aetiologie unklar. Die entstandene Myelitis als Neurorecidiv zu deuten, ist schwer, und zwar aus folgenden Gründen: 1) Der Patient machte schon das 3. Syphilisstadium durch. 2) Wäre dies ein Neurorecidiv, so hätte man,

Abb. 6.



Fall 9. Vor der Salvarsankur.

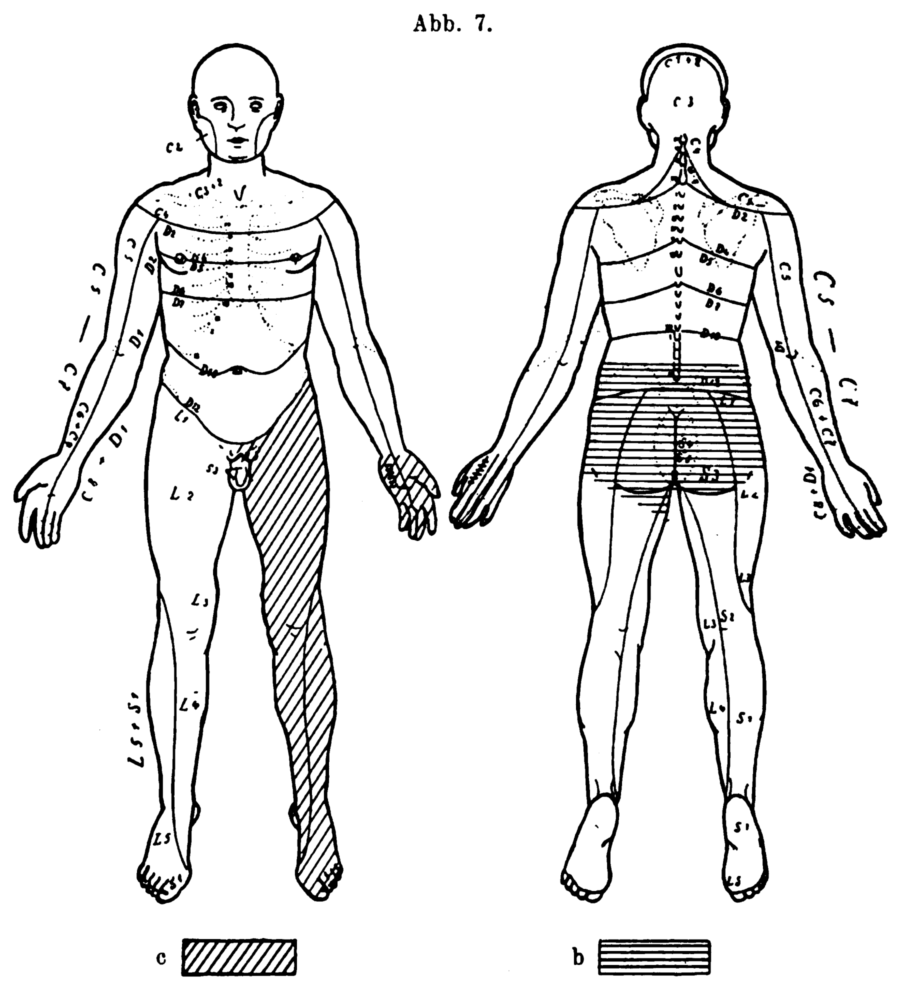
weil die Behandlung so frühzeitig eingesetzt hatte, einen grösseren Erfolg von der Behandlung erwarten dürfen. Die fast vollständige Resultatlosigkeit der Behandlung scheint überhaupt gegen die syphilitische Natur der entstandenen Myelitis zu sprechen, bei der obendrein die Wassermannsche Reaction kein bestimmtes positives Resultat ergab. Würde man überhaupt annehmen, dass die Syphilisspirochäten gegenüber dem Salvarsan eine besondere Widerstandsfähigkeit erlangen können, so würde man andererseits daran denken müssen, dass im vorliegenden Fall auch die unmittelbar nach der Salvarsanbehandlung eingeleitete Quecksilberbehand-



lung resultatlos bliebe. Alle diese Momente sind jedoch nur von relativer Bedeutung. Eine toxische Wirkung des Salvarsans kann man mit Sicherheit ausschliessen. Dies geht daraus hervor, dass die wiederholte und dabei intensive Salvarsanbehandlung, wenn sie auch keinen grossen Nutzen brachte, die Affection jedenfalls nicht verschlimmerte.

Um mit den Beobachtungen über die Behandlung der Myelitiden abzuschliessen, wollen wir uns nun dem Falle mit tödlichem Ausgang zuwenden.

Abb. 7.



Fall 9. Nach der Salvarsankur.

Status praesens: Stark abgemagerter Patient mit deutlich ausgesprochener Arteriosklerose. Leidet seit etwa einem Monat an Erscheinungen von Meningo-Myelitis des Halsteiles. Parese der Arme, Paralyse der Beine. Es besteht eine gewisse Spannung der Halsmuskeln. Die Halswirbel sind schmerzhaft. Harnretention. Nachlassen der Hautsensibilität an den Ober- und Unterschenkeln. Babinski, Mendel-Bechterew beiderseits. Hochgradige Steigerung der Sehnenreflexe. RW. +++.

Die erste Injection von 0,4 Salvarsan überstand der Patient gut unter unbedeutender Temperaturreaction. Er klagt aber über Kopfschmerzen, die erst nach 4 Tagen verschwanden. Am 7. Tage bekam der Patient 0,3 Salvarsan injiciert. Am anderen Tage Atemnot. Hochgradige Abschwächung der Atmung und Verringerung



der Excursionen der rechten Hälfte des Brustkorbes. Frequenter Puls (bis 120). Nach 2 Tagen stellte sich eine gewisse Besserung ein, am 6. Tage folgte aber Verschlimmerung und am 8. Tage nach der 2. Injection der Exitus unter Erscheinungen von Lungenödem.

Section: Sclerosis nod. aortae. Oedema pulmonum. Hyperplasia lienis chronica. Induratio cyanotica hepatis et renum. Leptomeningitis fibrosa chronica. Sclerosis cerebri. Myelitis transversa partis cervicalis ex compressione (?).

Der Halsteil des Rückenmarks zeigt sich durch reichliche Fibrinablagerungen stark comprimiert. Eine mikroskopische Untersuchung fand leider nicht statt.

Wenn der Tod des Patienten mit der angewendeten Behandlung in Zusammenhang gebracht werden soll, so erscheint uns als die einzig mögliche Erklärung die Annahme einer starken Herdreaction, welche infolge der bestandenen Compression eine Functionsstörung der vitalen Centren herbeigeführt hatte. Jedenfalls kann der tödliche Ausgang nicht auf Rechnung des Präparats als solchen gesetzt werden, sondern vielleicht auf die Anwendungsmethode desselben, die im vorliegenden, überhaupt hoffnungslosen Fall vielleicht zu energisch war.

Unsere Beobachtungen über Lues cerebrospinalis umfassen 14 Fälle, von denen 7 je 0,4—0,5 Salvarsan alle 8 Tage, 5 je 0,2—0,3 alle 14 Tage und 2 je 0,6—0,75 Neosalvarsan alle 8 Tage bekamen. Diese Gruppe von Kranken hätte a priori die meisten Erfolge versprechen müssen; die Mehrzahl der Autoren, welche Salvarsan in der Nervenklinik anwendete, constatierte gerade bei der Behandlung dieser Form besonders günstige Resultate.

Jedoch scheint der Erfolg der Behandlung auch in dieser Gruppe, analog mit der von uns ausgesonderten Gruppe von syphilitischen Myelitiden, in directem Zusammenhang mit der rechtzeitigen Anwendung des Präparats zu stehen. Der Process braucht nur mehr oder minder weit fortgeschritten zu sein, seine Tätigkeit sozusagen fixiert zu haben, und die Hoffnung auf den Regress der Symptome geht verloren, so dass wir im besten Falle nur einen Stillstand des Processes constatieren müssen. Dadurch dürfte augenscheinlich die Tatsache zu erklären sein, dass neben den 5 Fällen, welche ein vorzügliches Resultat ergeben haben, wir 5 Fälle haben, welche eine unbedeutende Besserung zeigten, sowie auch 4 Fälle, die auch unverändert geblieben sind. Von den letzteren Fällen möchte ich den einen, der besonders illustrativ ist, mitteilen.

Fall 10 (Nr. 11483). K. B., 28 Jahre alt, aufgenommen am 3. 5. 11. Lues seit 5 Jahren. Seit 6 Monaten Schmerzen in der Wirbelsäule, sowie in den Armen und Beinen, krankhafte Contracturen der Extremitäten usw.

Status praesens am 12. 8.: Die linke Pupille ist grösser als die rechte. Es besteht geringe Ataxie im rechten Arm. Spastischer Zustand der Beine. Der Patient kann weder gehen, noch die Beine flectieren. Es besteht Clonus des Fusses, der bei der geringsten Berührung in einen allgemeinen Krampf der ganzen Extremität übergeht. Babinski, Bechterew, Mendel-Bechterew beiderseits. Sensibilität nicht gestört. Häufige Krämpfe in den Extremitäten, Contracturen der Rumpfmuskeln. RW. ++. Am 12. 8. 11 0,4 Salvarsan, am 14. 9. 0,4 Salvarsan, Temp. 38,6, Schüttelfrost. 21. 9. 0,3 Salvarsan, 28. 9. 0,3 Salvarsan, 5. 10. 0,3 Salvarsan, 13. 10. 0,3 Salvarsan,



6. 11. 0,3 Salvarsan, 9. 12. 0,4 Salvarsan, 2. 3. 12 0,4 Salvarsan, 9. 3. 0,4 Salvarsan, 16. 3. 0,4 Salvarsan, 12. 5. 0,6 Neosalvarsan. RW. am 7. 11. 11 +, am 14. 3. 12 +++. Am 25. 5. 12 +++. Im ganzen wurden injiciert: 3,9 Salvarsan und 0,6 Neosalvarsan. Der Patient wurde ohne jede objective Besserung entlassen.

Von den Fällen, die ein gutes Resultat ergeben haben, führen wir an:

Fall 11 (Nr. 14045). L. F., 44 Jahre alt, aufgenommen am 10. 6. 11. Lues seit 20 Jahren. Seit 8 Monaten Kopfschmerzen, Kopfschwindel und Ohrensausen. Harnretention. Schmerzen in den unteren Extremitäten und Gefühl von Taubsein in denselben. Der Patient hört und sieht schlecht.

Status praesens: Rechte Augenspalte grösser als linke. Pupillen reagieren nicht auf Licht. Tremor. Kniereflexe hochgradig gesteigert. Clonus der Füsse und der Patella. Babinski, Mendel-Bechterew und Oppenheim beiderseitig. Der Patient geht sehr schlecht. Sein Gang ist spastisch, paretisch. Sensibilität normal. Während der Krankheit hat der Patient 36 Einreibungen bekommen, aber ohne Erfolg. Im Krankenhause blieb er 3 Monate, ohne dass sich eine Aenderung bemerkbar gemacht hätte.

12. 9. 11 0,4 Salvarsan, Temp. 39,1°, Gliederreissen. 14. 10. 0,4 Salvarsan, Temp. 38,8°, Schüttelfrost. 23. 9. 0,3 Salvarsan, ohne Reaction.

Status am 3. 10. 11: Schmerzen, Gliederreissen, Kopfschmerzen verschwunden. Der Patient geht ohne Stock. Schwäche in den Knien zurückgeblieben. $1^1/_2$ Jahre lang fühlt er sich wohl. Er ergibt sich dem Trunke.

Am 13. 2. 13 kommt der Patient wieder mit den früheren Erscheinungen, Kopfschmerzen, sowie mit Verschlimmerung sowohl des Allgemeinbefindens, als auch des Ganges.

Er bekommt bis zum 13. 3. 13 Einreibungen und Bietsche Mixtur innerlich, wobei sich eine gewisse Besserung bemerkbar macht. Am 13. 3. 0,9 Neosalvarsan, am 20. 3. 0,9 Neosalvarsan, am 28. 3. 0,9 Neosalvarsan, am 4. 4. 0,9 Neosalvarsan, am 28. 5. Kopfschmerzen verschwunden, Gang wieder gerade. Des Nachts bisweilen Rückenschmerzen.

Fall 12 (Nr. 14533). M., 32 Jahre alt, aufgenommen am 16. 6. 11. Lues seit einem (?) Jahre. Seit ungefähr 3 Wochen Kopfschmerzen und Schwäche in den rechten Extremitäten.

Status praesens: Aphasie. Der Kopf ist bis zur linken Schulter geneigt. Rigidität des Hinterhauptes, Schluckvermögen erschwert. Der Patient kann nicht spucken. Zwangsweinen, seltener Zwangslachen. Vollständige Paralyse der rechten Extremitäten. Parese der linken Extremitäten, besonders der linken unteren Extremität. Spastischer Zustand der Arme. Kniereflex gesteigert. Babinski und Mendel-Bechterew beiderseits. Linke Braue kann weniger in die Höhe gezogen werden als die rechte. Die rechte Augenspalte kleiner als die linke. Oberflächliche Atmung. Harnincontinenz. Bis zum 30. 8. 11 bekam der Patient 30 Einreibungen und begann etwas zu gehen. Die Armbewegungen begannen sich wieder herzustellen.

Am 13. 8. 0,4 Salvarsan, Temp. 39,5°, Schüttelfrost.

Am 14. 9. 0,3 Salvarsan, Temp. 38,2°, gutes subjectives Befinden.

Am 21. 9. 0,4 Salvarsan, ohne Reaction.

Am 30. 9. Mimik besser, Schlucken frei, wenn sich der Patient auch manchmal verschluckt. Die Bewegung des rechten Armes ist kaum beschränkt. Die Kraft der rechten Hand beträgt nach dem Dynamometer 70, die der linken 135. Der Patient geht gut, leidet nicht an Kopfschmerzen und vermag den Harn zu halten. Gutes allgemeines subjectives Befinden.

Somit trat an Stelle des traurigen, hilflosen Zustandes des Patienten, in dem er sich $2^1/_2$ Monate lang befunden hatte, $1^1/_2$ Monate nach der



ersten Injection vollständige Wiederherstellung der Gesundheit und der Arbeitsfähigkeit. Allerdings wurde in diesem Falle schon vor Beginn der Salvarsanbehandlung unter dem Einflusse der Quecksilberbehandlung Besserung constatiert. Jedoch war der Einfluss des Präparates sehr illustrativ, indem dasselbe rasche, allgemeine Zunahme der Kräfte und Beschleunigung des Genesungstempos unmittelbar nach der ersten Injection zur Folge hatte.

Ausschliesslich mit Salvarsan wurde folgender Fall behandelt.

Fall 13 (Nr. 29171). W. Sch., 35 Jahre alt, aufgenommen am 19. 12. 11. Lues seit 3 Jahren. Seit 8 Monaten Schwäche, Kopfschmerzen, Kopfschwindel. Zeitweise versagt die Zunge ihren Dienst. Geräusch und Gefühl von Schwere im Kopfe. Schmerzen und Contractur in den unteren Extremitäten.

Status praesens am 30. 12.: Seit 2 Tagen kann der Patient nicht mehr gehen. Die rechte Augenspalte ist kleiner als die linke. Pupillen unregelmässig und reagieren schwach auf Licht. Kniereflexe gesteigert. Babinski beiderseits. Spastischer Zustand der Extremitäten. Sensibilität nicht gestört. Am 29. 12. RW. +++. 30. 12. 0,4 Salvarsan; 6. 1. 12 0,4 Salvarsan; 13. 1. 0,4 Salvarsan; 21. 1. 0,4 Salvarsan. Sämtliche Injectionen verliefen ohne Reaction.

26. 1.: Der Patient kann gut gehen. Weder Kopfschwindel noch Kopfschmerzen. Sprache frei. An den Beinen keine Contractionen mehr. Nach 2 Monaten RW. negativ. Das in einem Monat erzielte ausgezeichnete Resultat hält bis auf den heutigen Tag (Mai 1913) an.

Ohne bei den 4 Fällen von Lues cerebri länger zu verweilen, deren Beobachtung zu oberflächlich war, als dass man derselben ernste Bedeutung beimessen dürfte, möchten wir nur hervorheben, dass in beiden Fällen die Kopfschmerzen, der Kopfschwindel und das hartnäckige Ohrensausen sehr rasch verschwunden sind. Die ausserordentlich heftigen Kopfschmerzen, die in einem dieser Fälle den Patienten 10 Tage lang nicht schlafen liessen und weder auf Quecksilber noch auf Jodkalium reagierten, verschwanden nach der ersten Injection von 0,5 Salvarsan und kehrten 3 Monate lang nicht mehr wieder, während der die ursprüngliche positive Reaction (+++) negativ geworden ist. Die Beobachtung wurde unterbrochen.

Ausserordentlich günstig ist folgender Fall von Lues cerebelli.

Fall 14 (Nr. 13038). I. N., 28 Jahre alt, aufgenommen am 23. 5. 12. Lues seit 7 Monaten. Seit $1^1/_2$ Monaten heftige Kopfschmerzen, besonders des Nachts. Doppelsehen. Nachlassen des Gehörs. Deutlich ausgeprägte Stauungspapillen (sehr breite Venen, Blutergüsse nicht vorhanden). Schmerzhaftigkeit des Halsteiles der Wirbelsäule und der Halsmuskeln. Leichte Parese des linken Facialis. Am linken Augapfel sieht man kleine, nystagmusartige Zuckungen. Knie- und Achillessehnenreflex gesteigert. Linke Extremitäten geschwächt. Mendel-Bechterew beiderseits. Der Gang erinnert gewissermassen an denjenigen, der für Erkrankungen des Kleinhirns charakteristisch ist. Es besteht eine gewisse Hyperästhesie vom Gürtel ab an den Ober- und Unterschenkeln. Beugung des Kopfes schmerzhaft. Rigidität der Hinterhauptmuskeln. RW. am 12. 6. positiv (+++).

7. 6. 0,6 Neosalvarsan; 9. 6. 0,6 Neosalvarsan; 12. 6. 0,75 Neosalvarsan; 15. 6. 0,75 Neosalvarsan; ohne Reaction. 16. 6.: Seit dem dritten Tage nach der ersten Injection keine Kopfschmerzen mehr. Beugung des Kopfes schmerzfrei. Die Percussion ruft weder am Kopf noch an der Wirbelsäule Schmerzen hervor. Gang vollkommen



normal. Stauungspapille verschwunden. Mimik normal. Es ist eine gewisse Schwerhörigkeit zurückgeblieben. Leider forderte der Patient seine Entlassung, um auf das Land zu gehen, was uns unmöglich machte, die Stabilität des erzielten Resultats nachzuprüfen.

Hemiplegie haben wir im ganzen 18 mal gehabt. 9 bekamen je 0,2—0,3 Salvarsan in 14 tägigen Abständen. 8 bekamen je 0,4—0,5 Salvarsan in 8 tägigen Abständen. 1 bekam 0,75 Neosalvarsan in 14 tägigen Abständen.

Auf diese Gruppe wollen wir nicht besonders ausführlich eingehen, weil die erzielten Resultate weit weniger klar und beweiskräftig sind.

Es ist allgemein bekannt, wie schwer es ist, in jedem einzelnen Falle den Charakter des localen Processes kategorisch zu eruieren, der das klinische Bild der Hemiplegie hervorgerufen hat. In der weitaus grössten Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Apoplexien, und die Lues spielt hier nur eine fördernde Rolle, indem sie eine Erkrankung der Gefässe verursacht. Natürlich ist es in diesen Fällen schwer, eine irgendwie deutliche Wirkung des specifischen Antisyphiliticums vorauszusetzen. Aber stets wird eine Besserung des Allgemeinzustandes constatiert, welche einer objektiven Feststellung nicht zugängig ist. Irgendwelche Schlüsse auf Beschleunigung der Wiederherstellung der Bewegung in den paralysierten Extremitäten wollen wir nicht machen. Ueberhaupt bezweckt bei mit Hemiplegie behafteten Personen die Salvarsanbehandlung nicht etwa Heilung der Hemiplegie, sondern Heilung ihres Grundleidens bzw. die Verhütung von weiteren Complicationen. Eine mehr oder minder intensive Wirkung des Präparates kann man dann erwarten, wenn irgend ein specifischer Herdprocess oder Endoarteriitis vorliegen. Interessant erscheinen uns 2 Krankengeschichten, die sich auf 2 Fälle hereditärer Syphilis beziehen.

Fall 15 (Nr. 24976). F. S., 22 Jahre alt, aufgenommen am 22. 10. 11. Lues negativ. RW. +++. Huschinsonsche Zähne. Verdickung beider Tibien. Vor 2 Jahren stellte sich plötzlich Paralyse des rechten Armes, Parese des rechten Beines und des rechten Facialis ein. Vollständige Aphasie. Kernigsches Symptom. Nackenstarre. Der Patient vermag nicht den Blick zu fixieren. Scharf ausgeprägter, paretischer Gang, wobei sich der Patient stützen muss. Spastischer Zustand der rechten Extremitäten. Sehnenreflexe gesteigert. Am 4. 12. bekommt der Patient 0,3 Salvarsan. 9. 9.: Kernigsches Symptom verschwunden. Nackenstarre nicht mehr vorhanden. Der Patient kann selbst essen. Am 11. 9. 0,4 Salvarsan. Der Patient geht ohne Stock. Kann zweisilbige Worte aussprechen. Am 18. 11. 0,4 Salvarsan; am 25. 11. 0,4 Salvarsan; am 2. 12. 0,4 Salvarsan. 22. 2. 12: Der Patient läuft gut. Kraft des rechten Armes 70, die des linken 80. Bewegungen des rechten Beines frei und regelmässig. Kniereflexe ausgeglichen. Der Patient vermag den Blick gut zu fixieren. Sprache mangelhaft. RW. am 14. 1. negativ; am 30. 1. negativ.

Man kann nicht umhin, anzuerkennen, dass die Genesung ausserordentlich rasch vor sich ging, und dass der Zustand des Patienten bis auf die Sprachstörung nichts zu wünschen übrig liess. Es muss noch mit Nachdruck darauf hingewiesen werden, dass die Wassermannsche Reaction, welche bei hereditärer Syphilis so hartnäckig zu sein pflegt, auf die Behandlung wich.



Fall 16 (Nr. 10384). N. G., 13 Jahre alt, aufgenommen am 25. 4. 11. Am Tage der Aufnahme hatte sich beim Knaben, nachdem er einen Schlag ins Gesicht bekommen hatte (der Knabe erzählte später, dass sein Lehrmeister den Gesichtskrampf, der sich bei ihm auch früher einstellte, für eine Grimasse hielt und infolgedessen ihm den Schlag versetzt habe), plötzlich linksseitige Paralyse eingestellt. Die Untersuchung bei der Aufnahme ergibt: Parese der linken Extremitäten, Abschwächung sämtlicher Sensibilitätsarten links, Verlust des Muskelgefühls, permanentes Zittern der Extremitäten, besonders der Arme (in toto), Ataxie derselben, Babinski und Oppenheim links, linksseitige Steigerung der Knie- und Achillessehnenreflexe, sehr schlechter Gang, Nystagmus, hydrocephalischer Schädel, stigmata luetica. Gehör im linken Ohr herabgesetzt. Die Kraft des linken Armes beträgt 0, die des rechten 50—60. Der Knabe vermag sich zu erinnern, dass er schon in früher Kindheit in den linken Extremitäten an Zuckungen und an krampfhaftem Kopfschütteln gelitten hat. RW. +++. Am 6. 5. 0,1 Salvarsan; am 7. 5. Gehör besser; am 19. 5. 0,2 Salvarsan, Schüttelfrost, Temp. 38,9°. 22. 5.: In einigen Gegenden ist die Sensibilität wieder hergestellt. Die Kraft des linken Armes beträgt 10,5. 21. 5. Sensibilität wieder hergestellt, sonst Zustand unverändert. Entlassung. Am 26. 10. 11 Wiederaufnahme sub Nr. 24910. Die Zuckungen sind in den linken Extremitäten weniger ausgeprägt als in den rechten, steigern sich aber während der Arbeit. Die Bewegungen der linken Extremitäten sind langsamer und weniger ergiebig als die der rechten. Kraft der linken Hand 40, die der rechten 50. Schlechter Gang. Normale Sensibilität. Hyperextension nicht vorhanden. Cyanose der Extremitäten. Reflexe wie bei der ersten Aufnahme.

RW. am 16. 11. negativ; am 24. 11. 0,2 Salvarsan; am 2. 12. 0,2 Salvarsan; am 27. 1. 12 RW. +++; am 15. 2.: Patient geht ohne Stock. 16. 3. 0,3 Salvarsan; 30. 3. 0,3 Salvarsan; 4. 4. RW. +.

Die Zuckungen des Kopfes sind verschwunden. Die Arme sind ruhig. Das Intentionszittern des linken Armes ist geringfügig. Die Kraft der Hände beiderseits 50. Die Beugung im Ellbogen ist bedeutend stärker. Der Patient vermag den linken Arm ebenso zu heben wie den rechten, ohne ihn, wie früher, zu schwingen. Die Kraft des linken Oberschenkels ist geringer als die des rechten. Der Knie- und Achillessehnenreflex ist jedoch beiderseits gleich bedeutend stärker geworden. Hyperextension der Beine unmöglich. Muskelgefühl und Hautsensibilität normal. Der Patient geht gut (ohne Stock). Cyanose der Extremitäten verschwunden.

Der Knabe wurde also nicht nur von seinen Leiden geheilt, die ihn in das Krankenhaus brachten, sondern erlangte obendrein einen besseren Zustand als vor der Entstehung der Hemiplegie. Von der Besserung der Krankheitserscheinungen abgesehen, klagte der Knabe nicht mehr über Kopfschmerzen, die ihn früher gepeinigt hatten.

Sehr demonstrativ reagierte auf die Salvarsanbehandlung ein Fall von syphilitischer Meningitis spinalis.

Fall 18 (Nr. 25170). A., aufgenommen am 29. 9. 1911, in die Abteilung für Tuberculöse mit Erscheinungen des III. Stadiums der Tuberculose. Auf Befragen stellt der Patient Lues in Abrede. 14 Tage nach der Aufnahme in das Krankenhaus beginnt der Patient über Schmerzen in der Lumbalgegend zu klagen. Nach und nach stellen sich Erscheinungen von Meningitis spinalis ein und am 8. 11. constatiert Dr. Giese folgendes: Spannung der Hinterhauptmuskeln. Linke Pupille grösser als die rechte. Schwache Lichtreaction. Parese der Beine, besonders des rechten. Kernigsches Symptom, besonders rechtsseitig. Kniereflex rechts stärker als links. Achillessehnenreflex desgleichen. Lumbalmuskeln gespannt. Beugung des Kopfes schmerzhaft. Vollständige Unbeweglichkeit der Wirbelsäule im Brust- und Lumbalteil. Die physiologische Lordose ist verwischt. Beim Stehen hält der Patient das rechte Bein im Hüftgelenk flectiert. Der ganze Brustteil der Wirbelsäule ist nach



rechts gekrümmt. Rechte Schulter hochgehoben. Kopf nach der rechten Schulter geneigt. Beim Gehen (der Patient geht sehr schlecht, wenn er sich auch stützt) neigt er den Rumpf nach vorn und drückt die rechte Hand fest gegen die Rippen. WR. +++ Der Patient gibt zu, dass er im Jahre 1901 Lues hatte.

Die Schmerzen haben in den letzten Tagen stark zugenommen.

Am 10. 12. 0,3 Salvarsan; am 12. 12. Schmerzen intensiver. Am 16. 12. 0,4 Salvarsan; am 20.12. Schmerzen weit geringer; 23.12. 0,3 Salvarsan; am 28.12. Schmerzen vollständig verschwunden. Der Patient geht weit leichter. Er klagt zeitweise über Schmerzen im linken Knie und in der Crista ilei. Objectiv constatiert man geringe Schwellung des linken Knies.

Status praesens am 3.2.1912: Spannung der Occipitalmuskeln verschwunden. Spannung der Abdominal- und Lumbalmuskeln verschwunden. Brustteil der Wirbelsäule bleibt fixiert. Verkrümmung der Wirbelsäule nach rechts verschwunden. Patient geht mit Mühe, aber weit besser als früher. WR. +++ Es wird mit einer neuen Salvarsankur begonnen.

Am 3.2. 0,4 Salvarsan, ohne Reaction; am 18.2. 0,4 Salvarsan, ohne Reaction. 28. 2.: Ausser geringen Lumbalschmerzen, die des Nachts auftreten, hat der Patient sonst keine weiteren Beschwerden. Er geht vollkommen gut, ermüdet aber rasch (Atemnot).

Es muss hervorgehoben werden, dass die Salvarsankur den Lungenprocess nach keiner Richtung hin beeinflusst hat.

Ein vorzügliches Resultat wurde in einem Falle von Meningitis basilaris luetica erzielt:

Ausser heftigsten Kopfschmerzen bestanden Ptosis des rechten Augenlides, Diplopie, Beschränkung der Beweglichkeit des rechten Auges nach aussen und Herabsetzung der Sensibilität an der rechten Hälfte des Gesichts und des Kopfes im Verästelungsgebiet des N. trigeminus (WR. +++). Es wurde eine Injection von 0,5 Salvarsan in die Vene und einen Tag darauf eine solche von 0,4 Salvarsan in die Muskeln (Blaschko-Wechselmann) gemacht. Schon 2 Tage nach der Injection verschwanden die Kopfschmerzen. Nach 14 Tagen gingen auch sämtliche übrigen Erscheinungen fast vollständig zurück.

Wir kommen nun zur Besprechung der Beobachtungen der Tabes dorsalis. Wir hatten im ganzen 48 Fälle: 18 bekamen intravenöse Injection von 0,3—0,4—0,5 Salvarsan in 8 tägigen Abständen. 16 bekamen 0,2—0,3 Salvarsan, gleichfalls in 8 tägigen Abständen. 5 bekamen 0,6—0,75 Neosalvarsan intravenös in 8 tägigen Abständen, während 9 mit Salvarsan nach der gemischten Methode (intravenös und intramusculär) behandelt wurden. Mit Ausnahme von 4 Fällen, die zum I. Stadium gehörten, gehörten sämtliche übrigen Fälle zum II. und III. Stadium. Bedeutende Besserung allgemeiner Natur wurde 23 mal constatiert, Besserung der einzelnen Symptome oder nur der subjectiven Symptome wurde 15 mal festgestellt. Ganz resultatlos verlief die Behandlung in 10 Fällen.

Als Illustrationen möchte ich folgende Fälle wiedergeben:

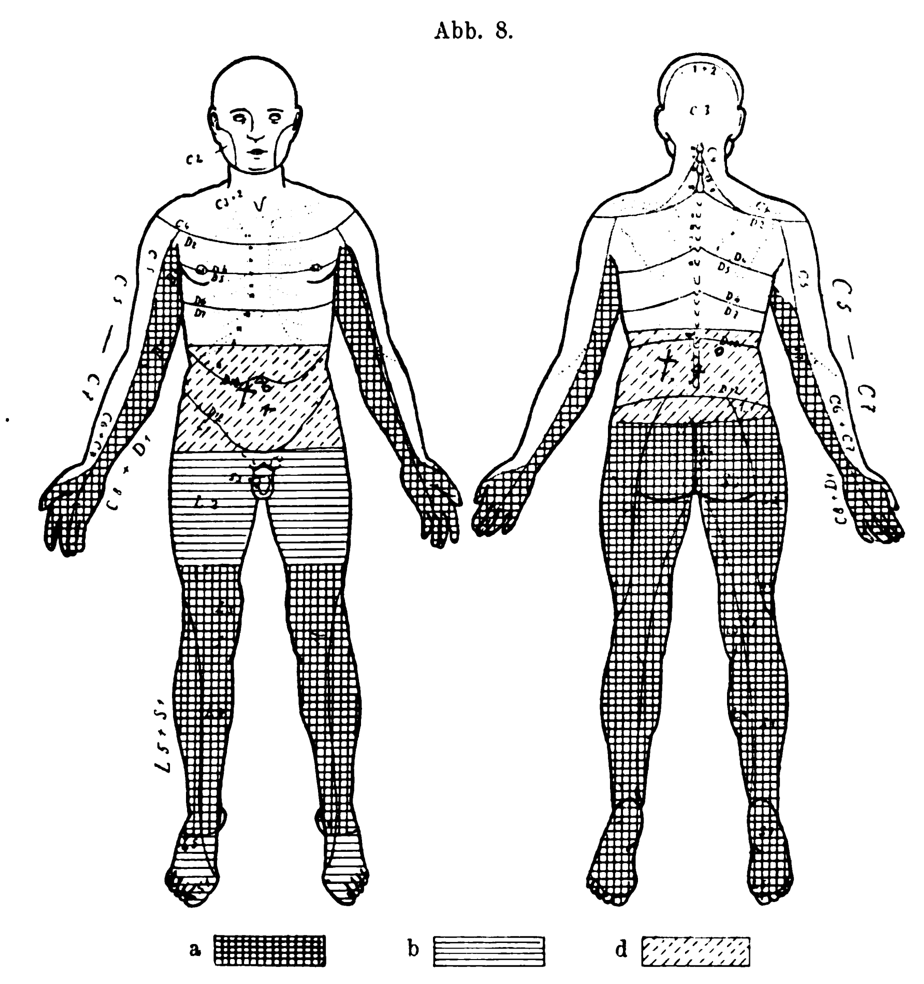
Fall 19 (Nr. 2585). I. B., 37 Jahre alt, aufgenommen am 7. 11. 1911. Lues seit 13 Jahren. Vor 8 Jahren linksseitige Hemiparese, seit einem Jahr Erscheinungen von Tabes.

Status am 8. 11.: Lancinierende Schmerzen. Gürtelgefühl. Harnincontinenz, ab und zu Harnretention. Reaction der Pupillen auf Licht kaum wahrnehmbar. Knie-



und Achillessehnenreflex erloschen. Romberg +++. Filzgefühl unter den Füssen. Der Pat. geht nur mit Stock oder die Wände entlang. Störung des Muskelgefühls in den oberen und besonders in den unteren Extremitäten. Ataxie. Herabsetzung des Schmerz- und Tastsinnes in beiden Beinen und bis zum Gürtel, sowie den Ulnaroberflächen entlang. Es besteht ein Gürtel von Hyperästhesie für die Temperatur. Am 29. 3. R.W. +. Der Pat. verblieb bis zum 2. 3. 1912 zu Bett, ohne dass sich eine Besserung einstellte. Am 2. 3. 0,4 Salvarsan; am 9. 3. 0,4 Salvarsan; am 16. 3. 0,4 Salvarsan; am 23. 3. 0,4 Salvarsan; sämtliche Injectionen verliefen ohne Reaction.

Abb. 8.



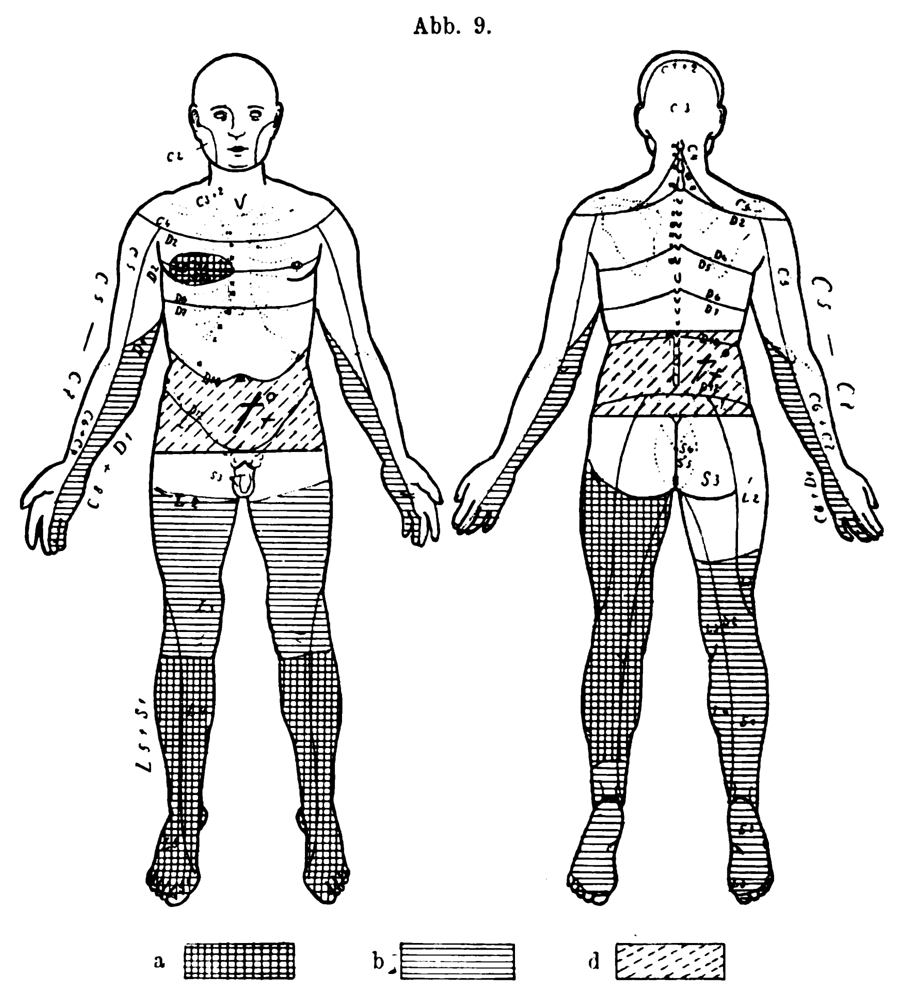
Fall 19. Vor der Salvarsankur.

Am 25. 4. Reaction der Pupillen auf Licht lebhafter. Störung des Muskelgefühls bis zu den Knien und in den Händen. Der Pat. vermag den Harn zu halten und ohne Stock zu gehen. Sensibilität kaum herabgesetzt von der Mitte der Oberschenkel und auf der Ulnaroberfläche des Armes. Gürtelgefühl verschwunden. Am 25. 5. Schmerzen verschwunden. Der Pat. uriniert 2 mal täglich, wobei er nur wenig drängt. Es hat sich Harndrang eingestellt. Der Pat. fühlt das Ausfliessen des Harns. Filzgefühl unter den Füssen verschwunden. Muskelgefühl nur in den Zehen erloschen. Sensibilität fast vollständig wiederhergestellt. Der Pat. klagt nur über ein gewisses unangenehmes Gefühl im Kopfe und Dunkelsein in den Augen bei langem und raschem

Gehen. Der Pat. ist stark anämisch. Er steht nun seit einem Jahre unter Beobachtung. Sein Zustand verschlimmert sich nicht. Am 20. 4. RW. negativ.

Fall 20 (Nr. 29368). M. B., 39 Jahre alt, aufgenommen am 23. 12. 1911. Lues neg. RW.++. Seit 4 Jahren Erscheinungen von Tabes. Status am 28. 12.: Argyll-Robertson. Knie- und Achillessehnenreflex 0. Lancinierende Schmerzen. Harnincontinenz, bisweilen Harnretention. Herabsetzung des Schmerz- und Tastsinnes an der Ulnaroberfläche der Arme, am Rumpf vom Niveau des Nabels und auf beiden

Abb. 9.

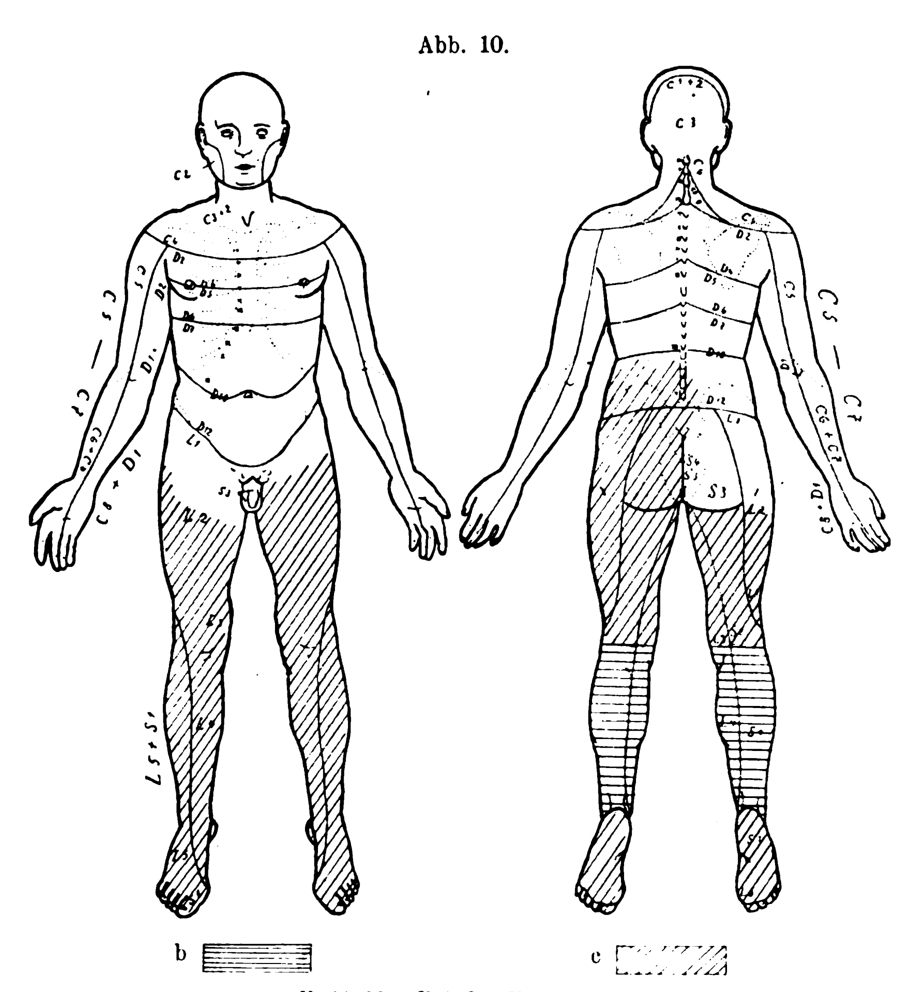


Fall 19. Nach der Salvarsankur.

unteren Extremitäten. Ataxie der Beine. Romberg. Verlust des Muskelgefühls an den Zehen. Der Gang des Pat. ist stark schwankend. Am 31. 12. 0,4 Salvarsan; am 7. 1. 1912 0,4 Salvarsan: am 14. 1. 0,4 Salvarsan; am 21. 1. 0,4 Salvarsan: die letzten 3 Injectionen wurden von einer Temperaturerhöhung begleitet. 28. 1.: Schmerzen verschwunden. Der Pat. vermag den Harn stets zu halten, er uriniert viel leichter. Sein Gang ist gut. Subjectives Befinden ausgezeichnet. Bedeutende, fast vollständige Wiederherstellung der Sensibilität. Nachdem wir den Pat. ein Jahr lang nicht gesehen hatten, baten wir ihn um schriftliche Auskunft. Wir erhielten die Antwort, dass er sich ganz ausgezeichnet fühle. Der Pat. ist als Hausknecht angestellt, also imstande, bedeutende körperliche Arbeiten zu leisten.

Fall 21 (Nr. 5643). S., 31 Jahre alt, aufgenommen am 22. 2. 1911. Lues seit 13 Jahren. Der Pat. hat 200 Einreibungen, 20 Hg-Injectionen und viel Jodkalium erhalten. Seit 3 Monaten lancinierende Schmerzen sowie Schwäche in den unteren Extremitäten. Der Pat. geht selbst mit Stock sehr schlecht. Harnretention. Argyll-Robertson. Knie- und Achillessehnenreflex erloschen. Ataxie der unteren Extremitäten. Hypotonie. Herabsetzung der Sensibilität in den Armen. Romberg. Verlust des Muskelgefühls in beiden Füssen. RW. +++. Am 4. 3. 0,3 Salvarsan; am 18.3. 0,2 Salvarsan, Steigerung der Schmerzen. Temp. bis 38,1. Am 1. 4. 0,2 Salvarsan;

Abb. 10.



Fall 19. Bei der Entlassung.

am 15. 4. 0,2 Salvarsan; am 29. 4. 0,2 Salvarsan, Temp. 38 mit Schüttelfrost. Am 16. 5. 0,2 Salvarsan; am 23. 5. 0,2 Salvarsan. Am 18. 3.: Pat. geht ohne Stock. Bedeutende Wiederherstellung der Sensibilität. Schmerzen geringer. Am 24. 5.: Pat. läuft viel besser. Die Schmerzen haben nachgelassen. Muskelgefühl in den linken Zehen wieder hergestellt.

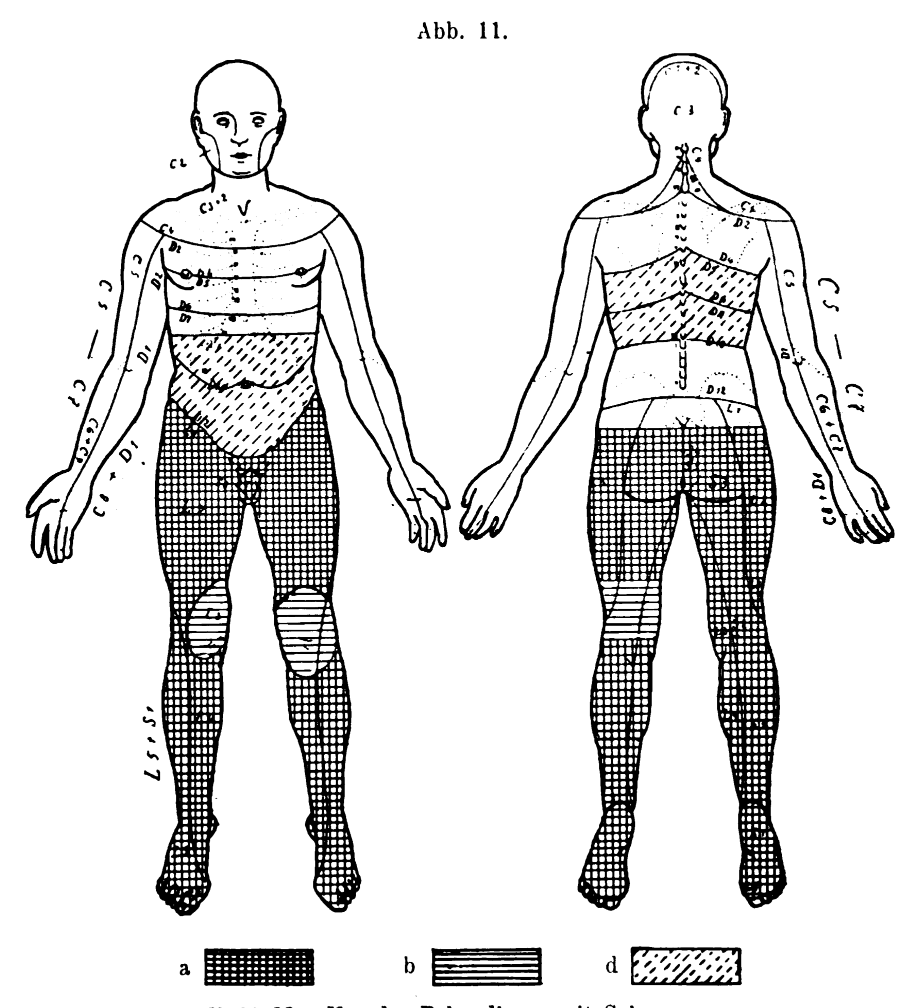
Fall 22 (Nr. 26054). E., 38 Jahre alt, aufgenommen am 16. 11. 1911. Lues seit 15 Jahren. Seit ungefähr 6 Monaten Erscheinungen von Tabes, Gehvermögen erloschen. Hochgradige Ataxie, besonders der unteren Extremitäten. Argyll-Robertson. Abschwächung des Sehvermögens. Harnincontinenz. Romberg stark ausgesprochen. Bedeutende Störung der Sensibilität (eingehend nicht untersucht). RW. +++.



Am 18. 12. 1911 0,4 Salvarsan intramusculär, am 29. 12. desgl. Nach der 2. Injection Erbrechen, Diarrhöe und scharlachähnliches Exanthem am ganzon Körper. Temp. bis 37,5 am 3. Tage. Alles verschwand am 7. Tage. Es sind nnr Infiltrate an der Injectionsstelle zurückgeblieben.

Am 29. 2. 1912 0,4 Salvarsan intravenös. Diarrhöe und Erbrechen 4 Tage lang. Am 1. 3. 0,3 Salvarsan intravenös. Während der Injection stellten sich ausser dem Erbrechen ziemlich starke, anaphylaktoide Reactionen ein. Temp. bis 38. 3 Tage lang anhaltende Colitis haemorrhagica.

Abb. 11.

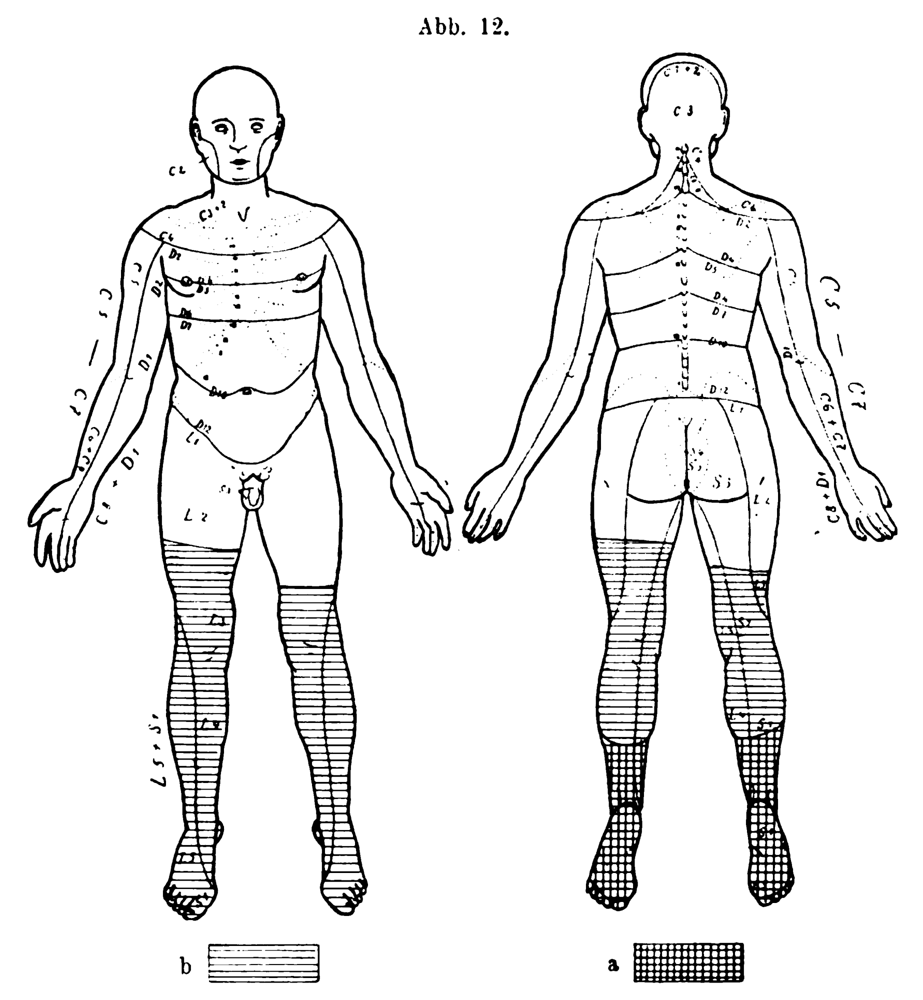


Fall 23. Vor der Behandlung mit Salvarsan.

Am 15. 3. 0,3 Salvarsan intramusculär, Erbrechen ohne Temperaturreaction. Am 7. 5. 0,3 Salvarsan intramusculär, ohne Reaction. Am 17. 5. 0,2 Salvarsan intravenös, Temp. bis 31,2 und Diarrhöe. Trotz aller Complication (Wasserfehler nicht ausgeschlossen 1911) erklärte der Pat. schon am 23. 3., dass er sich wohler fühle, dass er auf den Beinen fester sei und dass sich sein Sehvermögen gebessert habe. Objectiv konnte eine Besserung nicht festgestellt werden. Am 4. 5. 1912: Der Pat. geht ohne Stock. Harnentleerung normal. Das Sehvermögen hat sich gebessert. Am 29. 5.: Ataxie geringer. Der Pat. geht fast gut. Ausgezeichnetes subjectives Befinden. Entlassung. Beobachtung unterbrochen.

Fall 23 (Nr. 2832). Th. M., 28 Jahre alt, aufgenommen am 14. 1. 1912. Lues seit 5 Jahren. Seit etwa 3 Jahren Erscheinungen von Tabes. Pat. wurde mit Quecksilber und Jodkalium behandelt. Abschwächung des Sehvermögens. Lancinierende Schmerzen und schwankender Gang. Filzgefühl unter den Füssen. Des Nachts unwillkürlicher Harnabgang, und überhaupt fühlt der Pat. das Ausfliessen des Harns nicht. Argyll-Robertson. Knie- und Achillessehnenreflex erloschen. Romberg. Gang sehr schlecht. Verlust des Muskelgefühls in den beiden kleinen Zehen der beiden Füsse. Starke Herabsetzung der Hautsensibilität aller Arten vom Niveau der Leisten-

Abb. 12.



Fall 23. Nach der Salvarsankur.

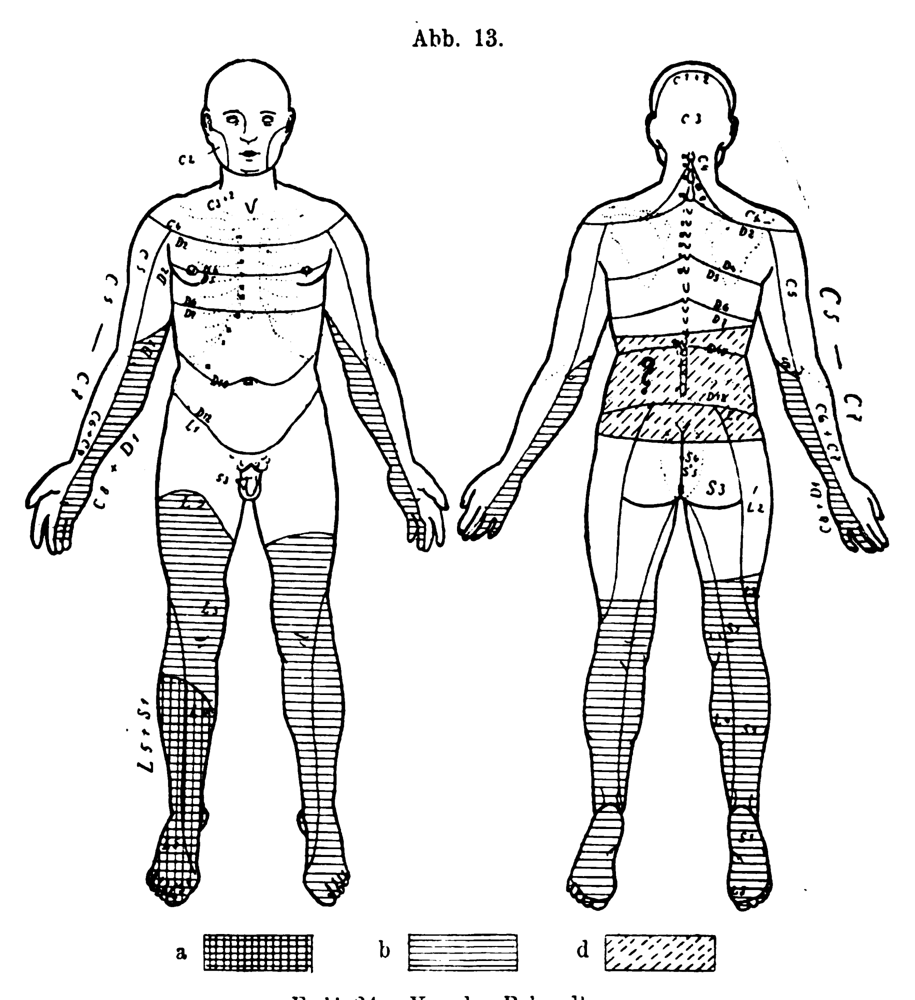
falte und des Kreuzes. RW.++. Am 21. 1. 0,4 Salvarsan; am 27. 1. 0,4 Salvarsan; am 3. 2. 0,4 Salvarsan ohne Reaction.

3. 3.: Der Pat. geht viel besser und rascher. Vollständige Wiederherstellung der Hautsensibilität am Gesäss und Oberschenkel. Besserung derselben an den Unterschenkeln. Wiederherstellung des Muskelgefühls. Der Pat. vermag den Harn zu halten und uriniert 3—4 mal täglich, wobei er das Ausfliessen des Harns fühlt. Sehvermögen nicht besser, aber nicht schlimmer. Subjectives Befinden ausgezeichnet. Das Resultat der Behandlung hielt ein Jahr an. Beobachtung wurde unterbrochen.



Fall 24 (Nr. 27925). Th. G., 35 Jahre alt, aufgenommen am 21. 12. 1912. Lues neg. RW. +++. Seit 6 Monaten Erscheinungen von Tabes. Pupillen unregelmässig. Argyll-Robertson. Knie- und Achillessehnenreflex erloschen. Romberg. Ataxie der unteren Extremitäten. Lancinierende Schmerzen. Herabsetzung der Hautsensibilität an den unteren Extremitäten von der Mitte der Oberschenkel und auf der Ulnaroberfläche der Arme. Am 30. 12. 0,4 Salvarsan; am 5. 1. 1913 0,4 Salvarsan; am 13. 1. 0,4 Salvarsan; am 21. 1. 0,4 Salvarsan ohne Reaction. Am 30. 1.: Eine sehr geringfügige Herabsetzung der Sensibilität ist nur am linken Fusse zurückgeblieben. Schmerzen verschwunden. Der Gang ist viel besser.

Abb. 13.



Fall 24. Vor der Behandlung

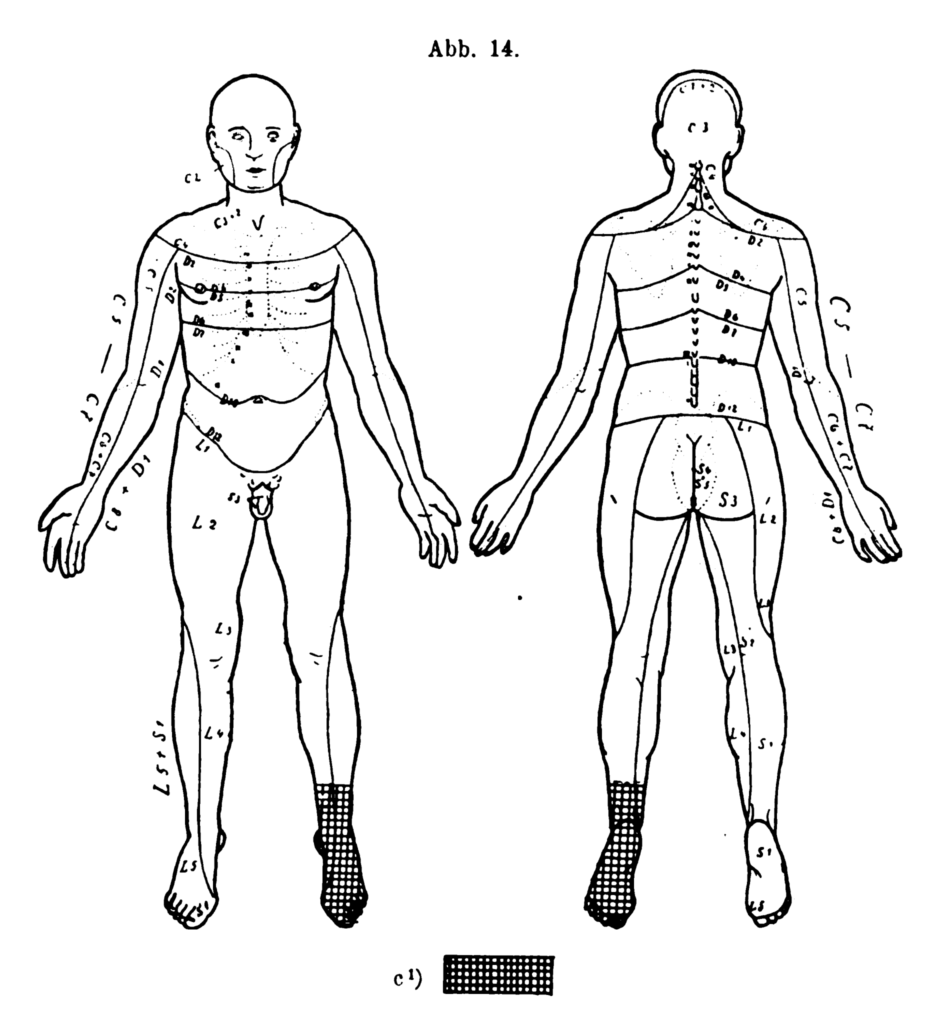
Fall 25 (Nr. 16714). I., 42 Jahre alt, aufgenommen am 16. 7. 1911. Lues seit 15 Jahren.

Am 19.5.1911 entwickelte sich linksseitige Hemiparese. Gehvermögen erloschen. Pupillen reagieren schwach auf Licht. Rechte Pupille grösser als die linke. Paralyse des linken Armes und Beines. Der Pat. vermag die Finger kaum zu bewegen. Biernacki auf beiden Armen. Knie- und Achillessehnenreflex erloschen. Seit 2 Jahren lancinierende Schmerzen. Gang selbst mit Stock sehr schwankend. Seit einem Jahr Sehschwäche. Herabsetzung des Muskelgefühls und der Hautsensibilität an beiden unteren Extremitäten sowie am Rumpf bis zur Lumbalgegend.



10. 7. Die Bewegungsfähigkeit der linken Extremitäten stellt sich wieder her. Am 11. 8. RW. ++. Am 12. 8. 0,4 Salvarsan; Temp. 39,4° Schüttelfrost; am 19. 8. 0,4 Salvarsan, ohne Reaction; am 14. 9. 0,3 Salvarsan; heftige Schmerzen. 16. 9. Patient geht viel besser. Schmerzen geringer. Gewisse Wiederherstellung der Hautsensibilität. Der Patient zeigt sich $2^1/_2$ Jahre lang immer wieder. RW. negativ. Er geht gut, selbst ohne Stock. Dient als Wächter in einer Regierungsanstalt, wobei er viel laufen muss. Ueber Rückkehr der Schmerzen klagt er nicht. Sensibilität in bedeutendem Grade wieder hergestellt.

Abb. 14.



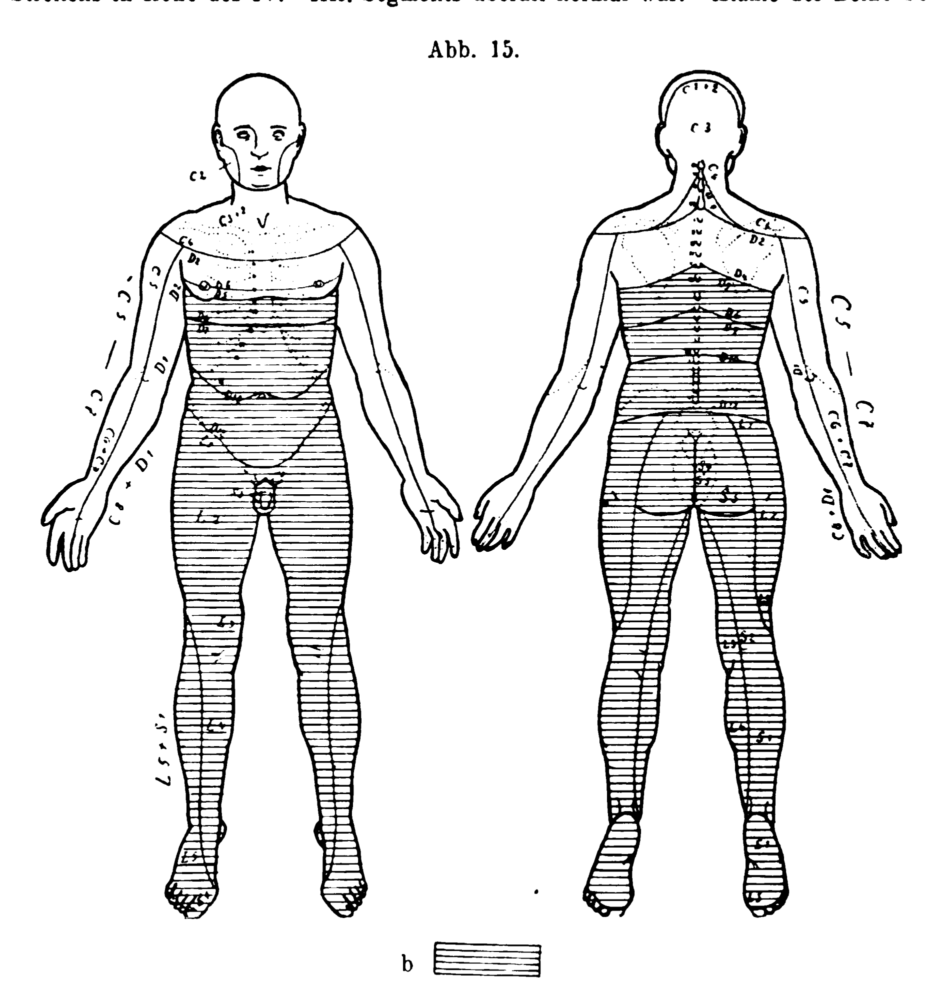
Fall 24. Nach der Behandlung mit Salvarsan.

Fall 26 (Nr. 20682). M. K., 39 Jahre alt, aufgenommen am 2. 9. 1911. Lues wird zugegeben. Schwäche in den Beinen. Schwankender Gang. Seit über einem Jahre auch Schmerzen in den Beinen. Argyll-Robertson. Unbedeutende Ataxie in den Armen. Knie- und Achillessehnenreflex erloschen. Romberg. Ataxie der Beine. Zeitweise Harnincontinenz. Herabsetzung der Hautsensibilität in der Umgebung der Brustwarzen, sowie unten am Körper und an den Beinen. RW. ++. Beim Gehen schwankt

1) Durch einen Irrtum des Zeichners wurde in obiger Abbildung eine falsche Schraffierung eingezeichnet; es soll eine diagonale Schraffierung sein.

der Patient stark. Filzgefühl unter den Füssen. 4 Injectionen zu je 0,4 Salvarsan in 8tägigen Zwischenräumen ohne Reaction. Nach der Injection erklärte der Patient, dass die Schmerzen verschwunden und die Bewegungen kräftiger und sicherer geworden seien. Die Sensibilität hat sich merklich wieder hergestellt. Der Patient vermag den Harn zu halten und weit besser zu gehen. RW. —. Entlassung am 25. 10. RW. nach 4 Monaten negativ. Der Patient zeigte sich nach einem Jahre wieder. Die Untersuchung ergab bedeutende Besserung der Sensibilität, die mit Ausnahme eines Streifens in Höhe des IV.—XII. Segments überall normal war. Ataxie der Beine be-

Abb. 15.



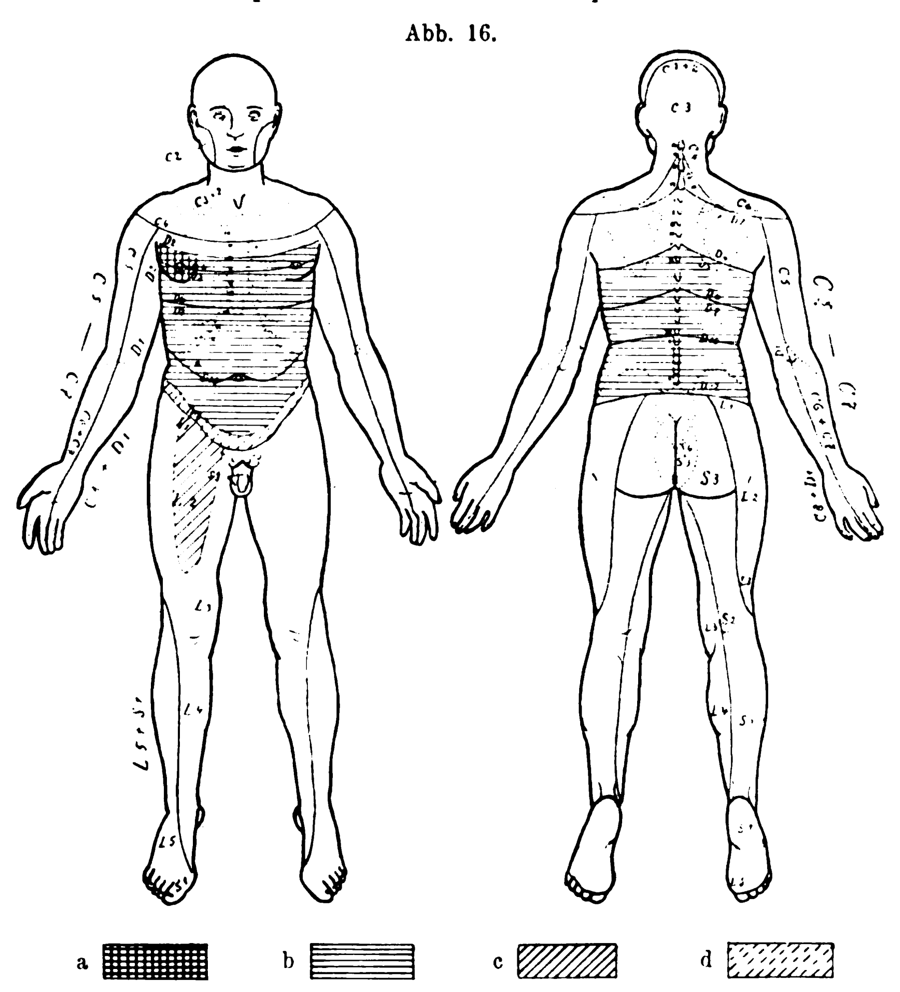
Fall 26. Vor der Behandlung.

deutend geringer, kaum wahrnehmbar. Lebhafte Fusssohlenreflexe. Gang fast normal, schwankend nur bei Wendungen bei geschlossenen Augen. Schmerzen nicht vorhanden. Der Patient erklärte, dass er sich in der letzten Zeit etwas schlechter fühle, dass er sich aber nach den Injectionen dermassen erholt habe, dass er im Frühling des Jahres 1912 der Auerhahnjagd obliegen konnte, die bekanntlich mit Hochspringen im Halbdunkel auf unebenem, hügeligem Boden verknüpft ist und grosse Geschicklichkeit und Stabilität erfordert. Man könnte sich eine noch schwerere Stabilitätsprüfung für den Tabiker kaum ausdenken. Während der ganzen Zeit nach der Behandlung und bis auf den heutigen Tag dient der Patient als Wagemeister, muss viel laufen und hat sich nicht mehr behandeln lassen. Der Patient ist zweifellos Neura-

stheniker. Irgend welche Erscheinungen, welche für das Fortschreiten des Krankheitsprocesses gesprochen hätten, konnten wir nicht erweisen. RW. ±. Dem Patienten wurde Brom verordnet. $^1/_2$ Jahr später war der Zustand des Patienten, wie er brieflich mitteilte, unverändert.

Wir beschränken uns auf die Mitteilung dieser Fälle. Die übrigen 18 Fälle, in denen bedeutende Besserung erzielt wurde, stimmen in vieler Beziehung überein. Nur auf einen Fall möchte ich kurz eingehen, der den Einfluss des Präparats auf tabische Arthropathie beschreibt.

Abb. 16.



Fall 26. Nach der Behandlung mit Salvarsan.

Der Patient B. ist 36 Jahre alt. Er wurde wegen Lues nicht behandelt, eine Infection wurde auch nicht constatiert. Vor 11 Jahren Ulcus penis. Seit mehr als einem Jahre heftige Schmerzen in den Beinen und im Körper: lancinierende und reissende. Paradoxe Pupillenreaction. Romberg schwach angedeutet. Achillessehnenreflex erloschen, Kniereflex lebhaft. Ab und zu Störung der Harnentleerung. Gewisse Störung der Hautsensibilität an den unteren Extremitäten. Vor einem Monat schwoll das linke Knie rasch an. Der Patient klagt über Knacken im Knie. Beim Gehen knickt dasselbe auch ein. Schmerzen im Knie weder bei Bewegung noch bei Palpation vorhanden. Kniedimension stark vergrössert. Deutlich ausgeprägtes Exsudat. Ferner Oedem. Deutlich wahrnehmbares Knacken. RW. +++. Nach 4 Injectionen von je

0,75 Neosalvarsan in 8tägigen Zwischenräumen verschwand das Exsudat und die Dimension des Knies wurde normal. Der Patient geht frei. Das Knacken im Knie ist verschwunden. Der Patient steht seit 2 Jahren und 3 Monaten unter Beobachtung. Die lancinierenden Schmerzen sind noch vorhanden, sie exacerbieren zeitweise. Romberg kaum angedeutet. Ataxie kaum vorhanden. Gang vollkommen normal, Harnentleerung desgleichen, Kniereflex lebhaft. Es besteht eine gewisse Verlangsamung der Durchleitung der Schmerzempfindungen an den Unterschenkeln. Knie normal. Am 1. 10. 1913 RW. +.

Arthropathie haben wir in 6 Fällen beobachtet. Von den mitgeteilten Fällen abgesehen, haben wir bedeutende Besserung noch in 2 Fällen constatiert. In den übrigen 3 Fällen, die sehr veraltet waren, blieb jede Besserung aus. In diesen Fällen wurde übrigens auch keine Besserung der Sensibilität constatiert.

Malum perforans haben wir einmal und zwar mit gutem Erfolg behandelt. Die Behandlung wurde aber unterbrochen, so dass wir es für untunlich halten, auf diesen Fall einzugehen.

Die erloschenen Kniereflexe wieder zu beleben ist uns kein einziges Mal gelungen.

Eine Besserung der Pupillenreaction haben wir mehrere Male beobachtet, wenn auch nicht in besonders stark ausgeprägtem Grade.

Wenn wir die bei der Tabesbehandlung erzielten Resultate, wenn auch nur an den mitgeteilten Fällen, zusammenfassen, können wir unmöglich dieselben als unbedeutend betrachten. Wir sehen die Einwendung voraus, dass es sich um einen Einfluss der Psyche, um gewöhnliche Remission des Krankheitsprocesses gehandelt haben konnte. Wir glauben jedoch nicht, dass die Suggestion allein ausgereicht haben konnte, um eine ganze Reihe von Symptomen, Störungen des Muskelgefühls, der Harnentleerung und sogar Arthropathie mit eingeschlossen, dauernd zu beseitigen. Es muss mit Nachdruck darauf hingewiesen werden, dass bei weitem nicht alle Patienten, besonders zu Beginn unserer Arbeit, geneigt waren, auf das Präparat grosse Hoffnungen zu setzen bzw. seiner Heilkraft zu vertrauen; neben grossen Optimisten, welche von einer bedeutenden Besserung sprachen, trotzdem jede objective Bestätigung für ihr subjectives Befinden fehlte, hatten wir Patienten, die sich nicht entschliessen konnten, einen objectiv festgestellten Erfolg zuzugeben. Von Interesse ist es, dass die Besserung bei weitem nicht immer unmittelbar oder bald nach der Injection sich einzustellen pflegte, so dass die Kranken, wenn sie von den ersten 2 bis 3 Injectionen keinen Erfolg merkten, den nachfolgenden Injectionen hoffnungslos entgegensahen, während sie dann ungefähr 14 Tage nach der letzten Injection plötzlich erklärten, dass sie sich weit wohler fühlen. Was nun die Remission betrifft, so geben wir zwar die Möglichkeit solcher im einzelnen Falle zu, können aber unmöglich die von uns beobachteten Besserungen alle auf Rechnung zufälliger Remissionen setzen. Eine solche Congruenz wäre weit rätselhafter und sonderbarer als die Tatsache des günstigen Einflusses des spezifischen Mittels.

Wir sind weit davon entfernt, annehmen zu wollen, dass wir auch nur in einem einzigen Falle die Tabes geheilt haben. Mögen es Re-

missionen sein, zufällig sind sie nicht, sondern durch die Behandlung bedingt. Der weise Spruch: „post hoc, „non est“ propter hoc,“ der sehr rasch vergessen wird, wenn es sich um Complicationen handelt, wird in Anwendung auf die Salvarsantherapie zweifellos missbraucht. Das aprioristische Misstrauen in den günstigen Einfluss des Präparats auf die syphilitische Affection des Nervensystems und darunter (jetzt schon ausser Zweifel) auf die Tabes ist unverständlich. Es wäre weit seltsamer, wenn das Präparat unwirksamer gewesen wäre.

Wir halten es nicht für möglich, schon jetzt den Grad und die Grenzen des Einflusses des Präparats zu bestimmen, glauben aber getrost behaupten zu dürfen, dass sie mit der fortschreitenden Vervollkommnung der Anwendungsmethoden und der Dosierung unabwendbar fortschreiten werden. Neben dem Misstrauen in die Heilwirkung des Salvarsans wurde stets die Befürchtung ausgesprochen, dass man besonders bei Tabes von seiten des Sehnerven Complicationen erhalten würde. Dass diese Befürchtungen sich nicht verwirklicht haben, ist durch viele Arbeiten bereits erwiesen. Unser bescheidenes Material gibt uns doch das Recht, zu behaupten, dass wir viermal zweifellose Besserung des Sehvermögens wahrgenommen haben, ohne auch nur in einem einzigen Falle eine im Vergleich zum normalen Verlauf irgend wie beschleunigte Verschlimmerung des bereits geschwächten Sehvermögens beobachtet zu haben.

Von Erkrankungen, die ätiologisch mit der Syphilis gewöhnlich nicht in Zusammenhang gebracht werden, haben wir drei Fälle von Polyneuritis bei Syphilitikern mit positiver Wassermannscher Reaction beobachtet. In allen drei Fällen wurde anamnestisch starker Alkoholismus festgestellt. Die Schmerzen, die sich bei den Patienten des Nachts verschlimmerten, haben nachgelassen. In allen Fällen konnte man nicht nur Nachlassen der Schmerzen und allgemeine Wiederherstellung der Kraft, sondern anscheinend auch Wiederherstellung der Sensibilität beobachten.

Die Beobachtungen sind jedoch zu oberflächlich, als dass man irgend welche Schlüsse auf die specifische Bedeutung und Wirkung des Präparats ziehen dürfte. Vier Fälle von Neuritis bei Syphilitikern mit positiver Wassermannscher Reaction (zwei Fälle von Affection des N. ischiadicus, ein Fall von Affection des N. radialis und ein Fall von Affection des Plexus brachialis) zeigten unter dem Einflusse der Behandlung mit Salvarsan iallein, also ohne Salicylpräparate und ohne äusserliche Mittel, Wannenbäder, Massage, nur ziemlich langsam Besserung, so dass wir uns nicht entschliessen konnten, die Massage noch länger hinauszuschieben, wodurch die Reinheit der Beobachtung gestört war.

Drei Fälle von schwerer Neurasthenie (positive Wassermannsche Reaction) mit Nachlassen des Gedächtnisses, mit Kopfschmerzen und verringerter Arbeitsfähigkeit zeigten rasch allgemeine Zunahme der Kräfte und der Stimmung, sowie Verschwinden der Kopfschmerzen. In einem Falle von Chorea minor bei einem 14 jährigen Knaben wurde ein positives Resultat nicht erzielt. Desgleichen blieb ein Fall von Atrophia musculorum progressiva bei einem hereditär belasteten (RW. +++) Jüngling vollkommen unbeeinflusst.



Wie wurde nun die Behandlung vertragen?

Auf diese Frage können wir mit Entschiedenheit folgendes antworten: vorzüglich, wenn sie mit genügender Vorsicht gehandhabt wurde. Die Complicationen der Salvarsaneinspritzungen mit Reaction von seiten der Temperatur sind fast vollständig verschwunden, seitdem die Bedeutung des Wasserfehlers erkannt wurde. Die Reaction, die wir als „anaphylaktoide" (wegen ihrer äusseren Aehnlichkeit mit den anaphylaktischen Erscheinungen) bezeichnet haben, scheint eigentlich weder durch die Dosen noch durch die Anwendungsmethode bedingt zu sein. Allerdings haben wir diese Reaction nur ab und zu beobachtet, seitdem wir die Methode der kleinen Dosen mit grossen Zwischenpausen verlassen haben. Drei- oder viermal haben wir sie bei der ersten Einspritzung von Salvarsan oder Neosalvarsan bei Patienten gesehen, die mit Arsen nicht behandelt worden sind. Alle diese Tatsachen zwingen uns, die Annahme fallen zu lassen, dass die Multiplicität der Injectionen sowie deren geringe Dosierung für die Entstehung der Reaction von exclusiver Bedeutung sind.

Man muss jedoch zugeben, dass die Beschaffenheit der Methode in kleinen Dosen mit 14 tägigen Zwischenpausen zweifellos imstande ist, den Eintritt der Reaction häufiger zu machen und dieselbe zu steigern. Die Frage, ob es sich hier um eine Reaction auf die Salvarsangruppe oder das Arsen handelt, ist bis auf den heutigen Tag noch nicht endgültig gelöst. Wechselmann, der unseren Hinweis auf die Bedeutung der wiederholten Injection sowie darauf, dass die Reaction besonders häufig bei Patienten mit Affection des Nervensystems beobachtet wird, bestätigt und der die Reaction als Reflex vom N. depressor erklärt, betrachtet dieselbe als specifisch für die Salvarsangruppe. Wir können diese Annahme nicht bestätigen. Indem wir über Fälle verfügen, wo die Reaction nach Einführung von Neosalvarsan bei einem gegen Salvarsan empfindlichen Patienten aufgetreten ist, halten wir die negative Beobachtung nicht für beweiskräftig, um so weniger, als die Reaction bei weitem nicht constant ist: Nachdem sie bei einer Injection aufgetreten ist, kann sie bei den folgenden Injectionen (mag es sich auch um Salvarsan handeln) ausbleiben. Zweifellos steht die Reaction von der „Temperaturreaction" abseits, d. h. letztere begleitete die erstere nach der Einführung der Wechselmannschen Technik (Beseitigung des Wasserfehlers) nicht mehr. Desgleichen muss auch die Annahme einer Beeinflussung durch technische Fehler im allgemeinen und durch Alkalisation im speciellen in Wegfall kommen[1]). Abgesehen davon, dass bei unserer jetzigen grossen Erfahrung und besonders bei vorsichtiger Alkalisation der Lösung (zur Vermeidung von Thrombophlebitis) jene Annahme vollkommen willkürlich erscheint, möchten wir darauf hinweisen, dass die Reaction wenn nicht häufiger, so doch mindestens ebenso häufig bei der Anwendung von Neosalvarsan beobachtet wird. Die Tatsache, dass wir die Reaction gerade dann häufiger als die anderen Autoren beobachteten, als wir uns der Methode

1) Diese Annahme ist in der Anmerkung von Leredde zum Aufsatz von Karl Ziegler in den „Abhandlungen über Salvarsan", Bd. 3, zum Ausdruck gebracht.



der kleinen Dosen mit grossen Zeitabständen bedienten, muss eben auf die Methode und ausserdem noch auf die Eigenarten des Materials (Affection des Nervensystems) zurückgeführt werden.

Ohne uns auf Betrachtungen über das Wesen der Reaction einlassen zu wollen, behaupten wir, dass bei all ihrem theoretischen Interesse praktisch das eine wichtig ist: sie ruft irgend welche stabilen Veränderungen augenscheinlich nicht hervor. Natürlich gibt uns dies nicht das Recht, zu sagen, dass diese Reaction überhaupt indifferent ist.

Irgend welche bedeutenden Complicationen anderer Art, wie sie von anderen Autoren beschrieben werden, haben wir bis auf die mitgeteilten Fälle nicht beobachtet. Die von uns in der Regel wahrgenommene Exacerbation der Krankheitssymptome, speciell der Schmerzen, während der ersten 24 Stunden nach der Injection findet ihre Erklärung in der Herxheimerschen Reaction. Dass man mit dieser ernst zu rechnen hat, zeigt unser Fall mit dem letalen Ausgang.

Als Gegengewicht zu allen Complicationen, die beobachtet worden sind und eventuell noch beobachtet werden können, kommt die allgemeine, ausgezeichnete günstige Wirkung des Präparats auf das subjective Befinden und auf die körperliche Stärke der Patienten in Betracht, was bei weitem nicht unwichtig ist.

Auf Grund aller vorstehenden Ausführungen glaube ich folgendes behaupten zu dürfen: Die Anwendung von Salvarsan und von Neosalvarsan ist bei der Behandlung der Syphilis des Nervensystems nützlich. Bei vernünftiger Vorsicht und bei richtiger Technik ist sie ungefährlich, bei gewisser Beherrschung der Technik einfach. Welchem Präparat ist nun der Vorzug zu geben, dem Neosalvarsan oder dem Salvarsan?

Ich glaube, dass der Unterschied in den therapeutischen Eigenschaften der Präperate so geringfügig ist, dass die Wahl des einen der beiden Präparate von der persönlichen Sympathie, und von der Gewöhnung an die eine oder die andere Technik abhängt. Zwar ist die Anfertigung der Neosalvarsanlösung leichter, aber bei gewisser Uebung gelingt auch die Lösung des Salvarsans und die Alkalisation der Salvarsanlösung rasch und genau. Ausserdem kann man, wenn man mit Salvarsan arbeitet, die Lösung für mehrere Kranke auf einmal anfertigen, was unter den Bedingungen der klinischen Arbeit wichtig, beim Neosalvarsan aber absolut unzulässig ist, weil das letztere sehr rasche Arbeit erheischt. Von der geringen Anzahl von Complicationen, die mit dem Präparat als solchem und nicht mit der Herstellungstechnik der Lösung oder dem Injectionsprocess selbst im Zusammenhang stehen, werden Exantheme häufiger bei Neosalvarsan beobachtet.

Welche Methode und Dosis sind zu wählen?

Unsere Arbeit gibt auf diese Frage keine kategorische Antwort. Sofern wir die Resultate der von uns angewendeten, verschiedenen Methoden zusammenfassen können, können wir nur eins sagen: Den Vorzug verdient die Methode der intravenösen Injection in [illegible] Zwischenräumen; die Gesamtdosis, welche während [illegible] Cur zur Injection gelangt, muss weit grösser sein als die [illegible] man bis jetzt zu injicieren pflegt. Die Dosierung der ein[illegible]jectionen muss [illegible] indi-



vidualisieren, mit kleinen Dosen (0,3 Salvarsan bzw. 0,5 Neosalvarsan) beginnend und dann beim Erwachsenen nicht über 0,5 Salvarsan bzw. 0,75 Neosalvarsan hinausgehend. Von der grossen Bedeutung der Arbeiten von Dreyfus und Leredde und anderer Autoren haben wir schon oben gesprochen.

Der Erfolg eines jeden chemotherapeutischen Mittels setzt sich 1. aus der Specifität des Mittels und 2. aus der angewendeten Methode und Dosierung zusammen.

Sämtliche Arbeiten der Anhänger des Salvarsans bestätigen, und sämtliche Arbeiten der Gegner können die Grundeigenschaft des Präparats, nämlich seiner specifischen Wirkung auf die Syphiliserreger nicht widerlegen. Es unterliegt keinem Zweifel, dass das Salvarsan, wenn es in den verschiedenen Syphilisstadien angewendet wird, nicht in gleicher Weise wirksam ist. Neben der Frage der Zugängigkeit der Spirochäte in dem einen oder dem andern Stadium entsteht die Frage der eventuellen Mutation der Spirochäten und der mit dieser verbundenen Schwankungen im Grade der Specifität des Präparats. Daran, dass jede Specifität verschwindet, kann man nicht wohl denken. Das ist der Grund, der mich schon früher veranlasste, zu sagen, dass nicht der Umstand wunderlich ist, dass das Präparat bei der Behandlung der Tabes wirksam ist, sondern dass es wunderlich wäre, wenn dasselbe indifferent gewesen wäre. Mag das Präparat der Spirochäte der sagenhaft werdenden „Parasyphilis“ gegenüber weniger specifisch sein als der Spirochäte des III. Stadiums gegenüber. Specifisch ist aber doch das Präparat, und folglich geht die Frage der Heilkraft desselben auch in diesem Stadium lediglich auf rationelle Methoden und genügende Dosierung hinaus. Solange uns das Laboratorium kein neues, wirksameres gegeben hat, sind wir verpflichtet, beharrlich, systematisch, entschieden und vorsichtig unsere Technik, unsere Methoden zu vervollkommnen, durch deren Variierung wir schon jetzt manche Erkrankungen heilen, andere, die aussichtslos galten, lindern.



